
Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening





Aan de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : Aanbieding advies Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening
Uw kenmerk : IBE/E-2417401
Ons kenmerk : 1721/PB/IV/755-D
Bijlagen : 1
Datum : 18 januari 2006

Mevrouw de staatssecretaris,

Op uw verzoek, vervat in de adviesaanvraag van 7 november 2003, bied ik u hierbij een advies aan over de genetische diagnostiek en screening van door in-vitrofertilisatie ontstane embryo's, vóór implantatie in de baarmoeder. Het is opgesteld door een daartoe door mij geformeerde commissie van de Gezondheidsraad en is beoordeeld door de Beraadsgroep Genetica en de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht.

De commissie ziet de mogelijkheid om preïmplantatie genetische diagnostiek te verrichten als een alternatief voor invasieve prenatale diagnostiek van ernstige erfelijke aandoeningen.

Diagnostiek van embryo's in vitro met het oog op dragerschap van dergelijke aandoeningen acht de commissie slechts aanvaardbaar als het dragerschap zelf een ernstige belasting vormt.

In de praktijk doen zich enkele malen levensbedreigende aandoeningen voor waarbij een stamceltransplantatie de enige therapie is, maar geen donor beschikbaar is. De commissie beveelt aan om in die situatie onder strikte voorwaarden genetisch onderzoek van embryo's in vitro toe te staan dat als doel heeft een donatie van stamcellen uit navelstrengbloed mogelijk te maken.

Genetisch onderzoek vóór de implantatie naar niet-medische eigenschappen acht de commissie ongewenst. De commissie wijst erop dat de discussie over dergelijk onderzoek het gebied van de gezondheidszorg deels te buiten gaat, maar dat ook de belasting van de in-vitrofertilisatie procedures in aanmerking moet worden genomen.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 77 17
E-mail: pa.bolhuis@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding advies Preïmplantatie genetische diagnostiek
en screening

Ons kenmerk : 1721/PB/IV/755-D

Pagina : 2

Datum: : 18 januari 2006

In enkele situaties levert onderzoek naar een erfelijke ziekte ook informatie op over het geslacht. In die situaties zou het aanvaardbaar zijn als in overleg tussen behandelaar en onderpaar wordt beslist over de vraag welk embryo voor terugplaatsing in aanmerking komt, mits daartoe geen aanvullende handelingen hoeven te worden verricht.

Preïmplantatie genetische screening als regulier onderdeel van in-vitrofertilisatie zou de slaagkans van de vruchtbaarheidsbehandeling kunnen verhogen. Over de effectiviteit en veiligheid zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar, en de commissie adviseert om voorsnog slechts wetenschappelijk onderzoek naar deze screening toe te staan.

Ik onderschrijf de aanbevelingen van de commissie.

Hoogachtend,

Prof. dr M de Visser,
Vice-voorzitter

Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening

aan:

de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2006/01, Den Haag, 18 januari 2006

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Preimplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/01.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Pre-implantation genetic diagnosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-587-5

Inhoud

Samenvatting *11*

Summary *17*

- 1 Inleiding *23*
 - 1.1 De ontwikkeling van preïmplantatie genetische diagnostiek *23*
 - 1.2 De termen diagnostiek en screening *24*
 - 1.3 Vraagstelling *26*
 - 1.4 Werkwijze van de commissie *27*
-
- 2 Preïmplantatie genetische diagnostiek *29*
 - 2.1 Monogenetische aandoeningen en chromosomale translocaties *29*
 - 2.2 Ethische aspecten van PGD *32*
 - 2.3 Raming van de behoefte aan PGD *50*
-
- 3 Preïmplantatie genetische screening *53*
 - 3.1 Aneuploidie *53*
 - 3.2 Effectiviteit van PGS *56*
 - 3.3 Ethische aspecten *62*
 - 3.4 Raming van de behoefte aan PGS *63*
-

4	Wet- en regelgeving	65
4.1	Regelgeving in andere landen	65
4.2	Nederland	66

	Literatuur	69
--	------------	----

	Bijlagen	83
A	Adviesaanvraag	85
B	Commissie	87
C	Methodiek	89
D	Informatie over PGD in het Academisch Centrum Maastricht	97

Samenvatting

Preïmplantatie genetische diagnostiek

Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) is het onderzoeken van een cel die afgenomen is van een embryo *in vitro* (of een eicel vóór de bevruchting) met als doel een van tevoren bekend sterk verhoogd risico op een genetische aandoening uit te sluiten. PGD is slechts mogelijk in combinatie met *in vitro* fertilisatie (IVF). Als een genetische afwijking in de vorm van een monogenetische ziekte zoals de ziekte van Huntington of cystic fibrosis in een familie voorkomt, is het in veel gevallen mogelijk na te gaan of deze afwijking ook voorkomt in een bepaald embryo. Hetzelfde geldt voor structurele afwijkingen van chromosomen zoals translocaties die veelal gepaard gaan met ernstige aandoeningen.

PGD als alternatief voor invasieve prenatale diagnostiek van erfelijke aandoeningen

Omdat PGD voorafgaand aan de zwangerschap plaatsvindt, kan het gezien worden als een alternatief voor invasieve prenatale diagnostiek van erfelijke aandoeningen (PND) waarbij eventueel een abortus provocatus wordt verricht als er afwijkingen zijn vastgesteld. Maar omdat IVF een belastende procedure is, en bij PGD in de regel embryoselectie plaatsvindt, is PGD niet zonder meer te verkiezen boven PND. In Nederland bestaat voor beide diagnostische methodes de indicatie uit ernstige aandoeningen.

De keuze voor een methode hangt af van de individuele voorkeur en van de uitvoerbaarheid. In het bijzonder voor PGD geldt dat de haalbaarheid van de IVF-procedure en de technische mogelijkheden voor diagnostiek beperkingen op kunnen leggen. Ook is er verschil in de medeverantwoordelijkheid van de hulpverleners die betrokken zijn bij de totstandkoming van de zwangerschap.

De aanvaardbaarheid van verschillende toepassingen van PGD

In eerdere adviezen van de Gezondheidsraad is de *a priori* aanvaardbaarheid van PGD besproken. Dit advies spitst zich toe op bepaalde toepassingen.

Eén van de vragen die dit advies behandelt, is of selectie op dragerschap van erfelijke aandoeningen aanvaardbaar is. Dragerschap houdt in dat er een verhoogd risico is op ziekte bij nakomelingen, terwijl dragers zelf niet of in mindere mate zijn aangedaan. Selectie op dragerschap kan door ouders gevraagd worden wanneer er vanwege een ernstige ziekte reeds diagnostiek verricht is en er geen aanvullende handelingen nodig zijn. In die situatie is er weinig reden om de wens van de ouders niet te eerbiedigen. In andere situaties is embryoselectie slechts aanvaardbaar als het dragerschap een ernstige belasting vormt. Een voorbeeld is het draagsterschap van de ziekte van Duchenne.

Een tweede vraag betreft de situatie dat een ouder een hoog risico loopt om een ernstige erfelijke ziekte te krijgen die op latere leeftijd optreedt, maar niet wil weten of hij of zij daadwerkelijk de genetische afwijking heeft. Als een ouder niet de zware psychische last van die kennis wil krijgen, is het dan verantwoord om PGD te verrichten zonder mee te delen of zonder te bepalen dat de betrokken ouder aangedaan is? Toepassing van methodes waarbij de genetische status wel wordt bepaald maar niet wordt meegedeeld is moeilijk te rechtvaardigen. Aan de hulpverleners zou dan immers gevraagd worden om in bepaalde gevallen IVF te verrichten terwijl zij weten dat er geen verhoogd risico is op een kind met de betreffende afwijking. Wel aanvaardbaar acht de commissie die het voorliggende advies heeft opgesteld, hierna aangeduid als de commissie, de toepassing van methodes waarbij de status van de ouder niet bepaald wordt, maar waarbij alleen gekeken wordt van welke grootouder het embryo het betreffende gen heeft geërfd. In beide situaties komt het voor dat overbodig IVF en PGD wordt gedaan omdat de betreffende ouder geen drager van de ziekte is. Ook komt het in beide situaties voor dat gezonde embryo's niet gebruikt worden. Het verschil is dat in het ene geval ook de artsen en laboratoriumwerkers weten dat de behandeling en diagnostiek zonder reden gedaan zijn en in het andere geval niet.

Ook is een vraag of PGD verantwoord is bij erfelijke aandoeningen waarbij niet alle personen die een mutatie hebben de ziekte krijgen, zoals erfelijke borstkanker en sommige vormen van darmkanker. Het antwoord op die vraag is afhankelijk van de ernst van de aandoening, de therapeutische mogelijkheden en de kans dat de aandoening zich vroegtijdig manifesteert. Onderzoek van specifieke mutaties maakt het soms mogelijk hierover voorspellingen te doen. In ernstige gevallen waarbij geen of slechts een sterk belastende behandeling beschikbaar is, kan PGD aanvaardbaar zijn.

Voor alle voornoemde indicaties is belangrijk dat het traject met de toekomstige ouders duidelijk besproken wordt en, zoals bij IVF gebruikelijk is, schriftelijk wordt vastgelegd.

De omvang van de behoefte aan PGD is onbekend

Over de kwantitatieve behoefte aan PGD in Nederland is weinig bekend. Het aantal verwijzingen is ongeveer 100 per jaar, maar de behoefte zou 300 of meer patiënten kunnen bedragen. Factoren die het aantal PGD-procedures beïnvloeden zijn enerzijds bezwaar tegen abortus provocatus, en anderzijds de bekendheid bij potentiële gebruikers, de toegankelijkheid (wachtijd, afstand tot de kliniek en beschikbaarheid diagnostische tests), de belasting van IVF-procedures en de kans op zwangerschap bij IVF. Uit onderzoek naar eventuele voorkeur van ouders voor PND of PGD blijkt weinig verschil. Dat toch aanzienlijk vaker PND plaatsvindt wijst erop dat de beschikbaarheid van PGD een beperkende factor is. Vanwege de onzekerheid over de kwantitatieve behoefte beveelt de commissie niet aan om nu een tweede centrum voor PGD aan te wijzen, maar wel om de mogelijkheid voor een tweede centrum in Nederland open te houden.

Preïmplantatie genetische screening

Preïmplantatie genetische screening (PGS) behelst onderzoek van embryo's *in vitro* op numerieke chromosomale afwijkingen (aneuploidie). De meeste numerieke afwijkingen zijn niet met het leven verenigbaar. Zij worden vaak aangetroffen bij spontane abortus en komen eveneens veelvuldig voor bij embryo's die met behulp van IVF tot stand zijn gebracht. Om aneuploidie vast te stellen is genetisch onderzoek nodig. Op dit moment wordt klinisch onderzoek gedaan om na te gaan of door PGS de kans op een doorgaande zwangerschap per geplaatst embryo kan worden verhoogd (waardoor de slaagkans van IVF zou toenemen) en of hierdoor vaker één embryo kan worden geplaatst in plaats van twee of meer. Daarmee zou de kans op een meerlingzwangerschap en daarmee gepaard

gaande gezondheidsrisico's voor kinderen dalen. Het doel van PGS is derhalve zowel een verhoging van de kans op het krijgen van een kind als het verminderen van de kans op complicaties na IVF. PGS zou ook een alternatief voor prenatale screening op numerieke afwijkingen kunnen zijn voor vrouwen van 36 jaar en ouder die IVF ondergaan. In Nederland wordt die diagnostiek verricht bij enige honderden vrouwen die na IVF zwanger worden. Het lijkt aannemelijk dat velen aan selectie *in vitro* de voorkeur zouden geven.

Er zijn weinig bruikbare onderzoeksgegevens beschikbaar over het effect, de betrouwbaarheid en de veiligheid van PGS. Kleinschalig onderzoek in geval van verhoogde maternale leeftijd, herhaald implantatiefalen en herhaalde miskramen liet geen duidelijke verbetering van de zwangerschapskans zien. Ook over het bepalen van numerieke afwijkingen als alternatief voor prenatale diagnostiek is nog onduidelijkheid. Meer gegevens zijn nodig voordat PGS routinematig wordt uitgevoerd of aangeboden. Mocht nader onderzoek uitwijzen dat PGS de kans op een gezond kind per gestarte IVF-behandeling doet stijgen, dan is van belang de indicaties goed vast te stellen en de kwaliteit en veiligheid van de gevolgde procedures te waarborgen.

De kwantitatieve behoefte aan PGS is slechts ten dele bekend. De behoefte aan PGS als middel ter verhoging van de slaagkans van IVF en/of een vermindering van de kans op meerlingzwangerschappen na IVF is in potentie groot, omdat er per jaar vele duizenden behandelingen van verminderde vruchtbaarheid worden gedaan. Daarbij zou naar schatting minstens enige honderden malen voorkeur bestaan voor PGS boven prenatale screening en/of diagnostiek.

Embryoselectie om andere redenen dan diagnostiek of screening

In dit advies komen ook de selectie op HLA-systeem en de selectie om niet-medische redenen aan de orde, hoewel deze niet onder het beschreven doel van PGD of PGS vallen.

De vraag naar selectie op het HLA-systeem van het toekomstige kind kan zich voordoen als een eerder geboren kind in het gezin een levensbedreigende aandoening heeft waarvoor stamceltherapie nodig is, maar er geen geschikte donor beschikbaar is. Als het HLA-systeem van donor en ontvanger teveel verschilt, treedt afstoting van de stamcellen op. De benodigde stamcellen kunnen worden verkregen uit navelstrengbloed van een broertje of zusje met een passend HLA-systeem. Het betreft aandoeningen zoals bepaalde vormen van leukemie en erfelijke anemie, met een sterk verminderde levensverwachting als er geen transplantatie plaatsvindt. Deze embryoselectie zou een instrumenteel gebruik kunnen zijn van het kind, maar datzelfde kind kan ook welkom en gewenst zijn. Mits dat

laatste het geval is, kan het levensbedreigende karakter van de ziekte een HLA-typing en embryoselectie rechtvaardigen. Een zorgvuldige counseling is daarbij een vereiste, in de eerste plaats over de intentie en het vermogen van de ouders om het kind zorg te geven en op te voeden, maar ook omdat er praktische beperkingen zijn. Gemiddeld is slechts één op de vier embryo's geschikt en ook de slaagkans van de IVF-procedure is beperkend. Of de aandoening erfelijk is en er daarom al IVF en PGD gedaan wordt, acht de commissie niet van doorslaggevend belang. Bij een niet-erfelijke ziekte opteren voor een IVF-procedure kan aanvaardbaar zijn vanwege het belang van het zieke kind. De selectie heeft dan een indirecte medische reden, namelijk het genezen van een eerder geboren kind. Overigens is het mede gezien de praktische beperkingen wenselijk dat de beschikbaarheid van stamcellen van niet-verwante donors wordt bevorderd.

In de literatuur is niet alleen melding gemaakt van medische redenen voor het toepassen van genetisch onderzoek van embryo's *in vitro*. Ouders zouden in de toekomst voor hun kind kunnen kiezen uit allerlei door hen gewenste eigenschappen. Terwijl het bij de eerder genoemde toepassingen steeds gaat om het verminderen van ziektelast, zijn deze keuzes gericht op een gewenste bijzondere eigenschap of vermogen, bijvoorbeeld voor spierkracht of geslacht. Dergelijke keuzes resulteren volgens sommigen in een minder 'open toekomst' en zouden door het kind als belastend kunnen worden ervaren. Ook de beschermwaardigheid van embryo's en de belasting van de IVF-procedures vormen bezwaren tegen deze toepassingen. Voor geslachtsbepaling zonder medische indicatie zou het bovendien tot discriminatie kunnen leiden. Tegenover deze argumenten stellen anderen de autonomie van de ouders; hun keuzevrijheid zou zwaarder wegen. De commissie gaat in dit advies niet in op de genoemde niet-medische argumenten, maar acht de belasting van IVF-procedures een belangrijk argument om pre-implantatie onderzoek te beperken tot de eerder genoemde indicaties. De commissie merkt daarbij op dat de discussie over embryoselectie om niet-medische redenen het domein van de gezondheidszorg overstijgt. Een bijzondere situatie ontstaat als het geslacht al door de PGD- of PGS-procedure (die op grond van een medische reden is ondergaan) bekend is en keuze mogelijk is zonder dat aanvullende handelingen behoeven te worden verricht, en er, hoe dan ook, in de praktijk een keuze moet worden gemaakt. In 1995 is in een advies van de Gezondheidsraad besproken dat er in die situatie weinig bezwaar is tegen het eerbiedigen van de wens van de ouders. Ook de huidige commissie acht het aanvaardbaar als in die situatie in overleg tussen behandelaar en ouderpaar wordt beslist over de vraag welk embryo voor terugplaatsing in aanmerking komt, mits

inderdaad geen aanvullende handelingen hoeven te worden verricht (geen extra diagnostiek en geen extra IVF-cyclus).

Wet- en regelgeving

Er bestaan grote verschillen tussen landen in de wet- en regelgeving voor genetisch onderzoek van embryo's. In sommige landen zijn er geen regels, in andere is het verboden, en er zijn landen waar de uitvoering van PGD en PGS aan bepaalde voorwaarden moet voldoen. Verboden bestaan soms naast regelgeving die abortus toelaat. In enkele landen is daarentegen abortus verboden, maar PGD niet. HLA-typering met het oog op een stamceltransplantatie is in enige landen toegestaan.

In Nederland is PGD toegestaan in het Academisch Ziekenhuis Maastricht. HLA-typering met het oog op een stamceltransplantatie is verboden, maar zou naar het oordeel van de commissie onder eerder genoemde voorwaarden aanvaardbaar zijn. De regelgeving (het planningsbesluit) zou hiertoe ruimte dienen te bieden. De benaming PGS verwijst naar screening, maar het is formeel geen screening in de zin van de Wet Bevolkingsonderzoek omdat er geen personen onderzocht worden en omdat, als het onderzoek wordt gedaan vanwege verminderde vruchtbaarheid, er een medische klacht is. Wetenschappelijk onderzoek van embryo's ter verbetering van behandelingen van verminderde vruchtbaarheid is volgens de Embryowet toegestaan. Aan vier centra zijn door de centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO) vergunningen verstrekt voor onderzoeksprotocollen van PGS.

Afkortingen

<i>CCMO</i>	centrale commissie mensgebonden onderzoek
<i>CF</i>	cystic fibrosis, taaislijmziekte
<i>CGH</i>	comparative genomic hybridization
<i>FISH</i>	fluorescence in situ hybridization
<i>HLA</i>	human leukocyte antigens
<i>IVF</i>	in vitro fertilisatie
<i>PCR</i>	polymerase chain reaction
<i>PGD</i>	preïmplantatie genetische diagnostiek
<i>PGS</i>	preïmplantatie genetische screening
<i>PND</i>	invasieve prenatale diagnostiek van erfelijke aandoeningen
<i>WBO</i>	Wet op het Bevolkingsonderzoek
<i>WGBO</i>	Wet op de geneeskundige behandelings-overeenkomst

Summary

Health Council of the Netherlands. Pre-implantation genetic diagnosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/01.

Pre-implantation genetic diagnosis

Pre-implantation genetic diagnosis (PGD) is the examination *in vitro* of an embryo (or an egg cell prior to fertilisation) in order to exclude a genetic condition in case a very high risk of that condition is known. PGD can only be used in combination with *in vitro* fertilisation (IVF). If a genetic abnormality in the form of a monogenetic disease such as Huntington's disease or cystic fibrosis occurs in a family, then it is often possible to find out whether an embryo also has that abnormality. The same applies to structural chromosomal abnormalities, such as translocations, that are often associated with serious conditions.

PGD as an alternative to prenatal genetic diagnosis

Because PGD is carried out prior to pregnancy, it can be seen as an alternative to prenatal genetic diagnosis (PND), where the detection of abnormalities may result in an abortion being performed. But as IVF is an invasive procedure and PGD is generally associated with embryo selection, PGD should not be automatically preferred to PND. In the Netherlands, the indication consists of serious conditions for both diagnostic methods, while PGD is also carried out in the context of less serious diseases in some other countries.

The choice of method depends on individual preference and feasibility. With regard to PGD in particular the feasibility of the IVF procedure and the technical

diagnostic options can restrict the choice. There is also a difference in the responsibility of healthcare professionals, who become involved in the creation of the child in the case of PGD (as this method is always associated with IVF).

The acceptability of various applications of PGD

The Health Council has, in previous advisory reports, discussed the *a priori* acceptability of PGD. This report concentrates on certain applications.

One of the questions dealt with in this report is about the acceptability of selection on the basis of an embryo being a carrier of a genetic condition. Being a carrier means that a future child is at greater risk of disease, although carriers themselves are not affected (or are affected to a lesser degree). Parents may request selection for carriership in cases where diagnosis for a serious condition has already been carried out and no additional investigations or treatments are necessary. There is little reason not to comply with the parents' wishes in this situation. Embryo selection in different situations is only acceptable if carriership presents serious problems. One example is carriership of Duchenne muscular dystrophy.

Another question relates to the situation where a parent runs a high risk of contracting a serious hereditary condition that becomes manifest later in life, but does not want to know whether he or she actually has that genetic abnormality. It is difficult to justify the use of methods where an individual's genetic status is determined, but not revealed to that individual. After all, healthcare professionals would then sometimes be called on to perform IVF knowing that there is no increase in the risk of producing a child with the abnormality in question. The Health Council's Committee on Preimplantation genetic diagnosis and screening, henceforth mentioned the Committee, regards as acceptable the use of methods whereby the parent's status is not determined, but where investigation focuses solely on finding out which grandparent passed on the relevant gene to the embryo. In both cases, it may be that IVF and PGD are carried out unnecessarily because the parent in question is not a carrier of the disease, and in both cases it can happen that healthy embryos are not used. The two cases differ in that in one case the doctors and laboratory staff know that the treatment and diagnosis are being carried out unnecessarily, while in the other case they do not know whether this is so.

Another question to be considered is whether it is responsible to carry out PGD in cases of hereditary conditions where not all individuals with the mutation contract the diseases, such as hereditary breast cancer and some forms of

intestinal cancer. The answer to this question depends on the severity of the condition, the therapeutic options and the likelihood of the condition becoming manifest early in life. Investigation of specific mutations sometimes allows this to be predicted. PGD can be acceptable in serious cases where no (or very invasive) treatment is available.

It is important for all the above-mentioned indications that the future course of events is discussed in detail with the prospective parents and, as is standard procedure with IVF, that this is confirmed in writing.

The scale of need for PGD is unknown

Little information is available as to the quantitative need for PGD in the Netherlands. In the Netherlands, the number of referrals is about 100 a year, but the need might be 300 or more patients a year. Factors affecting the number of PGD procedures include objection to induced abortion, knowledge of its availability among potential users, access (waiting lists, distance from hospitals and availability of diagnostic tests), the invasive nature of IVF procedures, and the likelihood of conception via IVF. Investigations into any parental preference between PND and PGD showed little difference, with at most a slight preference for PGD. But the fact that PND is much more common indicates that the availability of PGD is a limiting factor. Because of the uncertainty about the quantitative need, the Committee does not recommend designating a second centre for PGD in the Netherlands, but the Committee recommends keeping open the option of setting up a second centre in the future.

Pre-implantation genetic screening

Pre-implantation genetic screening (PGS) involves *in vitro* investigation of embryos to detect numerical chromosomal abnormalities (aneuploidies). Most numerical abnormalities are not compatible with life. Foetuses that are miscarried are often found to have an aneuploidy and this abnormality is also common in embryos created by means of IVF. Genetic testing is necessary to detect aneuploidy. Clinical research is currently being conducted to find out whether PGS can increase the likelihood of pregnancies resulting from each implanted embryo being carried to term (thus increasing the success rate of IVF) and whether this would more often allow one embryo to be implanted instead of two. This would reduce the chance of multiple pregnancy and the associated health risks to the children. The purpose of PGS is therefore both to increase the likelihood of conceiving a child as well as to reduce the likelihood of complications following

IVF. PGS could also be an alternative to prenatal screening for numerical abnormalities in women aged 36 or over who undergo IVF. At present, this diagnostic method is performed on a few hundred women who conceive following IVF. It seems likely that many would prefer *in vitro* selection.

Little useful research data is available on the effect, reliability and safety of PGS. Small-scale studies of cases of high maternal age, repeated implantation failure and repeated miscarriage do not point to any marked improvement in the likelihood of pregnancy. It also remains unclear whether determination of numerical abnormalities is an alternative to prenatal diagnosis. More data is needed before PGS can be carried out or offered as a matter of routine. If further research shows that PGS increases the chance of a healthy child from each IVF procedure that is started, then it is important to clearly establish the indications and to guarantee the quality and safety of the procedures followed.

The quantitative need for PGS is known only partially. The potential need for PGS as a way of improving the success rate of IVF and/or reducing the chance of multiple pregnancies following IVF is high, as many thousands of women are treated for fertility problems every year. It is estimated that at least a few hundred of these women would prefer PGS to prenatal diagnosis.

Embryo selection for reasons other than PGD or PGS

This advisory report also looks at selection based on the HLA system and selection for non-medical reasons, though these types of selection do not fall within the above-described aims of PGD.

The question of selecting a future child on the basis of its HLA system can arise if a child already born to the couple has a life-threatening condition that needs stem cell therapy, but no suitable donor is available. Stem cells are rejected if the HLA systems of the donor and recipient are too different from one another. The required stem cells can be obtained from the navel cord blood of a brother or sister with a matching HLA system. The conditions for which this treatment is carried out include certain forms of leukemia and hereditary anemia that are associated with a severely diminished life expectancy if a transplant is not performed. This embryo selection may be an instrumental use of the child, but the child can also be a welcome and wanted child, irrespective of the reason for which he or she was created. In the latter case, the life-threatening nature of the disease can justify HLA typing. Careful counselling is vital, first with regard to the intention and the capability of parents to take care and to foster the child, but also because there are practical limitations. On average, only one in four embryos is suitable. The success rate of IVF procedures is another limiting fac-

tor. The question of whether the condition is hereditary and whether IVF and PGD have already been carried out for that reason is not of critical importance. Opting for an IVF procedure in the case of a non-hereditary condition can be acceptable in view of the interests of the sick child. Selection then has an indirect medical reason; curing the previously born child. Furthermore, in view of the practical limitations and for other reasons, it is also desirable to encourage the availability of stem cells from non-related donors.

The literature does not only report medical reasons for carrying out *in vitro* genetic research on embryos. Parents might be able in the future to choose from a wide variety of characteristics that they want their children to have. Although the applications discussed above are all carried out with a view to reducing suffering from disease, these choices would be directed at a particular desirable characteristic or ability (for example, muscle strength or gender). Some people take the view that such choices result in a less 'open future' and may be experienced as damaging by the child. The embryos' right to protection and the invasive nature of IVF procedures are also reasons for objection to selection. Furthermore, sex determination with no medical indication may also amount to discrimination. Other people offer parental autonomy as a counter-argument, believing that their freedom of choice should carry greater weight. The Committee does not assess the aforementioned arguments in this advisory report, but it is of the opinion that the invasive nature of IVF procedures is an important argument for restricting pre-implantation investigation to the indications referred to above. The Committee notes with this that the debate on embryo selection for non-medical reasons reaches beyond the boundaries of healthcare. A special situation arises when the sex is known as a result of the PGD or PGS procedure (which was carried out for a medical reason) and a choice is possible without further interventions being required. In 1995 the Health Council issued a report stating that there was little objection in that situation to respecting the parents' wishes. The Committee also now has no weighty objections against this, provided that indeed no further interventions are carried out (no additional diagnostics or IVF cyclus).

Legislation and regulations

The legislation and regulation of genetic testing of embryos vary considerably from country to country. Some countries have no rules, others prohibit such action, and some countries impose certain conditions on PGD and PGS. Some countries prohibit these procedures while permitting abortion, while others prohibit abortion but allow PGD. HLA typing with a view to stem cell transplantation is permitted in some countries.

PGD can be carried out in the Netherlands at Maastricht University Hospital. HLA typing with a view to stem cell transplantation is prohibited, but the Committee is of the opinion that it should be acceptable under the conditions discussed above. Regulations (the planning decree) should provide an opportunity for this. The term PGS refers to screening, but the procedure is not strictly speaking screening in the sense of the Population Screening Act as it is not carried out on people and as, when performed as a result of impaired fertility, it is performed in the context of a medical complaint. Scientific investigation of embryos with a view to improving treatments for impaired fertility is permitted under the Embryo Act. The Central Committee on Research involving Human Subjects (CCMO) has issued permits for PGS trial protocols to four centres.

Inleiding

1.1 De ontwikkeling van preïmplantatie genetische diagnostiek

In vitro fertilisatie (IVF) wordt toegepast om bij een verminderde vruchtbaarheid de kans op zwangerschap te verhogen. Al snel na de geboorte van de eerste IVF-baby is opgemerkt dat de IVF-procedure ook gebruikt kan worden om bij embryo's vóór het inbrengen in de baarmoeder erfelijke afwijkingen op te sporen. Daartoe zouden methodes ontwikkeld moeten worden om diagnostiek met zeer kleine hoeveelheden celmateriaal uit te voeren (Ser04). Vooral ouders van kinderen met ernstige erfelijke ziektes, die bezwaren hadden tegen de eventueel aan prenatale diagnostiek verbonden abortus provocatus, hebben op die ontwikkeling aangedrongen. De eerste toepassing dateert van 1990, toen geslachtsbepaling en selectie van embryo's *in vitro* werd gedaan om ernstige X-chromosomale aandoeningen (adrenoleukodystrofie en X-gebonden mentale retardatie) uit te sluiten (Han90). Sindsdien zijn wereldwijd vele honderden diagnoses van erfelijke ziektes en chromosomale afwijkingen verricht in preïmplantatie-embryo's (Ger01, Ver02, ESH02; zie ook Tabel 1 in 2.1).

De twee belangrijkste methodes voor preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) zijn de *fluorescence in situ hybridization* methode (FISH) en de *polymerase chain reaction* methode (PCR). De eerste diagnostische methode wordt vrijwel uitsluitend toegepast om chromosomale afwijkingen op te sporen, de

tweede ook om de aanwezigheid van mutaties op DNA-niveau te kunnen vaststellen.

Chromosomale afwijkingen kunnen structureel zijn, zoals translocaties waarbij delen van verschillende chromosomen zijn uitgewisseld. Ook kunnen de afwijkingen numeriek zijn, dat wil zeggen afwijkend van het normale aantal. Die afwijkingen leiden in veel gevallen tot miskramen en worden mede bepalend geacht voor de slaagkans van IVF. Numerieke afwijkingen zijn op te sporen met behulp van FISH, waarmee in één cel tot tien chromosomen zichtbaar zijn te maken. Er wordt onderzoek gedaan naar methodes om alle chromosomen goed zichtbaar te maken, met de zogenoemde *comparative genomic hybridization* (CGH) of met een PCR-panel. Welke chromosomen met FISH worden onderzocht op numerieke afwijkingen, hangt af van de geschatte prevalentie van die afwijkingen en van de technische mogelijkheden. Bij structurele afwijkingen moet vooraf bekend zijn om welke chromosoomafwijking het gaat. Aan onderzoek naar DNA-mutaties gaat altijd familie-onderzoek vooraf. In geval van in de wetenschappelijke literatuur uitvoerig beschreven mutaties, zoals die regelmatig voorkomen bij cystic fibrosis (CF; taaislijmziekte), zijn diagnostische methodes in detail bekend. Bij de vele zeldzame mutaties dienen die methodes ontwikkeld en getest te worden voordat PGD kan worden toegepast.

1.2 De termen diagnostiek en screening

Als iemand klachten heeft over zijn of haar gezondheid en er wordt onderzoek verricht om na te gaan of een bepaalde ziekte aanwezig is, spreekt men van diagnostisch onderzoek. Als een zelfde onderzoek ongevraagd aangeboden wordt aan (delen van) de bevolking, spreekt men vaak van bevolkingsonderzoek of screening. Afhankelijk van het type aandoening en het soort onderzoek, is daarvoor wettelijk een vergunning vereist (Wet op het Bevolkingsonderzoek 1992; WBO). De term screening wordt in de praktijk behalve voor bevolkingsonderzoek ook gebruikt voor ander onderzoek dat op grote schaal wordt verricht.

Als op verzoek van de ouders preïmplantatie-onderzoek wordt uitgevoerd naar een genetische aandoening die in de familie voorkomt, is er een gezondheidsklacht. De term 'diagnostiek' in de omschrijving 'preïmplantatie genetische diagnostiek' is dan onomstreden. Die diagnostiek kan betrekking hebben op de zogenoemd mendeliaans overervende of monogenetische ziektes (waarbij een mutatie in een bepaald gen de hoofdoorzaak is van de ziekte) of op structurele afwijkingen in de chromosomen. Men spreekt dan wel van PGD in engere zin.

Ingewikkelder is de situatie als het onduidelijk is of er een verhoogd risico van een genetische afwijking is. Als IVF wordt verricht, zijn er in de regel meer

embryo's beschikbaar dan er in de uterus geplaatst worden. Aan de hand van morfologische criteria worden embryo's voor plaatsing gekozen die de hoogste kans op zwangerschap en geboorte lijken te hebben. Mogelijk zou onderzoek naar numerieke chromosomale afwijkingen (aneuploidie) die kans verhogen (zie hoofdstuk 3). Door betere embryoselectie zou ook vaker volstaan kunnen worden met plaatsing van één embryo. Dat onderzoek wordt soms 'preïmplantatie genetische screening' (PGS) genoemd. Men gebruikt dan de term 'screening' omdat de procedure gedaan wordt zonder dat eerder een verhoogd risico op een specifieke afwijking is vastgesteld. Beschouwt men echter vruchtbaarheidsproblemen als een gezondheidsklacht, én als een aanwijzing voor de mogelijke aanwezigheid van aneuploidie, dan is onderzoek naar die afwijkingen geen screening, maar een diagnostische procedure die behoort bij adequate medische zorg.

In de VS gebruikt men in de regel de uitdrukking PGD voor beide types onderzoek (Asr01). In het Verenigd Koninkrijk hanteert men beide begrippen. Het Europees consortium ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) gebruikte de termen PGD en PGD-AS waarin AS staat voor aneuploidie-screening (ESH02), maar recent ook de term PGS (ESH05b). In het 'Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing' worden de termen PGD en PGS beide gebruikt. Bij PGD gaat het hierin om een individueel verhoogd risico op een kind met een ernstige genetische aandoening of ziekte. Bij PGS gaat het om een routinematige beoordeling van de embryo's in het kader van de terugplaatsing (Pla03). Ook in het voorliggende advies worden deze termen in die betekenis gebezigd.

Behalve kwalitatief is er ook kwantitatief een verschil tussen PGD en PGS. Internationaal wordt PGS vaker uitgevoerd dan PGD. In de Verenigde Staten is duizenden malen preïmplantatie onderzoek gedaan, waarvan naar schatting driekwart op aneuploidie (Kul02, Ver04). In Nederland wordt PGD vijftig tot honderd keer per jaar verricht; PGS wordt alleen gedaan in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Omdat per jaar 14 000 maal IVF-cycli worden uitgevoerd (1 op de 61 kinderen wordt geboren na IVF; Kre02), gaat het bij PGS potentieel om een veelvoud van het aantal PGD-procedures.

Als in het voorliggend advies onderzoek van genetische eigenschappen van embryo's *in vitro* om andere redenen wordt besproken, waarbij het niet gaat om diagnostiek of screening, is dat aangeduid als preïmplantatie genetisch onderzoek.

1.3 Vraagstelling

Recente ontwikkelingen kunnen tot belangrijke kwalitatieve en kwantitatieve verschuivingen in de toepassing van PGD en PGS leiden. De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft over de mogelijke toepassingen advies gevraagd aan de Gezondheidsraad (bijlage A). De commissie heeft zich naar aanleiding van deze adviesaanvraag gebogen over de volgende vragen en problemen:

- 1 Van steeds meer aandoeningen is bekend welke DNA-mutaties hiermee samenhangen. In combinatie met betrouwbare en gevoelige detectiemethodes leidt dat tot een toenemende vraag naar PGD. Volgens het Planningsbesluit is deze diagnostiek thans slechts toegestaan in één daartoe aangewezen centrum (Academisch Ziekenhuis Maastricht; Pla03). In de toekomst zou een tweede centrum kunnen worden aangewezen. Het is onduidelijk hoe snel de vraag naar PGD zich ontwikkelt, en of op grond daarvan de aanwijzing van een tweede centrum actueel is.
 - 2 Internationaal treft men onder de indicaties voor PGD ook minder ernstige ziektes aan. Dat roept de vraag op naar de gehanteerde criteria, en in het bijzonder of deze criteria verschillen van die voor prenatale diagnostiek.
 - 3 Ook is er de vraag hoe om te gaan met de mogelijkheid dragers van recessieve erfelijke ziekten te selecteren. Dergelijke dragers zijn in de regel zelf niet aangedaan; bij het diagnostisch onderzoek kan aan het licht komen dat sommige van de embryo's *in vitro* dragers zijn. De vraag rijst dan of bij gelijke overige kenmerken de voorkeur gegeven mag worden aan niet-dragers.
 - 4 Bij ernstige erfelijke ziektes die op latere leeftijd tot uiting komen, kan bij risicodragers de wens bestaan PGD te laten verrichten zonder dat zij zelf weten of zij aangedaan zijn. Er is discussie over de aanvaardbaarheid van methodes die hiertoe zouden kunnen dienen.
 - 5 In sommige landen wordt preïmplantatie genetisch onderzoek gedaan om het HLA-type te bepalen en *in vitro* een zodanig embryo te selecteren dat later het navelstrengbloed voor een donatie van stamcellen kan worden gebruikt. De vraag rijst of het belang van het zieke kind voldoende groot is om IVF en selectie op HLA-type te rechtvaardigen, zowel in de situatie waarin het gaat om een erfelijke ziekte waarbij door middel van PGD ook een tweede ziek kind kan worden voorkómen als in de situatie waarin dat niet zo is.
 - 6 In de internationale literatuur is discussie over de selectie op geslacht en over selectie om andere niet-medische redenen. Een actueel element in die discussie
-

- sie is de vraag naar de aanvaardbaarheid van additionele selecties (wanneer al PGD wordt gedaan wegens een medische indicatie of al IVF wordt verricht vanwege vruchtbaarheidsproblemen).
- 7 Het aantal ouderparen waarbij PGD voor ernstige aandoeningen wordt verricht, is in Nederland gering. Remmende factoren zijn de belasting en de slaagkans van IVF. Of toename van de behoefte te verwachten is hangt dan ook mede af van de ontwikkelingen in de IVF-procedures. PGS is één van die ontwikkelingen. Afwijkingen in de aantallen chromosomen komen in embryo's vrij vaak voor. Het selecteren op de juiste aantallen zou een verhoging van de slaagkans bij IVF kunnen opleveren en daardoor zou ook de vraag naar PGD kunnen toenemen. Het is echter nog onduidelijk of, en zo ja hoeveel, de slaagkans zou kunnen stijgen.
 - 8 Met PGS kunnen verschillende doelstellingen gemoeid zijn. Het is mogelijk in de eerste plaats aan de kans op de geboorte van een kind te denken, maar ook zou de toegenomen kans op zwangerschap er toe kunnen leiden dat minder vaak tot het inbrengen van meer dan één embryo wordt overgegaan. Deze ontwikkeling is wenselijk in verband met de gezondheidsproblemen van moeder en kind die zich relatief vaak bij meerlingzwangerschappen voordoen. Voorts is voor vrouwen waarbij IVF wordt verricht, PGS eventueel een alternatief voor prenatale screening op trisomie.
 - 9 Voor ieder van deze toepassingen is het essentieel te weten hoe betrouwbaar en veilig de PGS-methodiek is.
 - 10 In de literatuur is veel aandacht besteed aan de ethische en juridische aspecten van PGD en PGS. De ethische discussies rond PGD richten zich op de vraag voor welke indicaties die diagnostiek aanvaardbaar kan worden geacht. Ten aanzien van PGS is een belangrijke vraag of de selectie van embryo's *in vitro* op basis van genetische kenmerken ethisch anders is te beoordelen dan de selectie op morfologische criteria. Juridisch gezien is van belang of PGS onder de Wet Bevolkingsonderzoek (WBO) valt.

1.4 Werkwijze van de commissie

De wetenschappelijke stand van zaken en de vraagstelling van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zijn besproken door de commissie die het voorliggende advies heeft opgesteld. In de commissie zijn deskundigen opgenomen die werkzaam zijn in verschillende voor de PGD en PGS relevante gebieden van de wetenschap en de gezondheidszorg. De samenstelling van de commissie staat vermeld in bijlage B. De commissie heeft wetenschappelijke literatuur over PGD en PGS geraadpleegd via PubMed en wetenschappelijke

tijdschriften (zie Literatuur). Het advies is getoetst door de Beraadsgroep Genetica en de Beraadsgroep Ethiek en Recht. In de voorbereidende fase heeft mevrouw drs A Knaapen als stagiaire van de afdeling Wetenschaps-dynamica aan de Universiteit van Amsterdam meegewerkt aan de totstandkoming van het advies.

Preïmplantatie genetische diagnostiek

In dit hoofdstuk komen de methodiek van PGD en de toepassing bij monogenetische aandoeningen en chromosomale translocaties aan de orde (2.1), gevolgd door een bespreking van de ethische vragen die verschillende toepassingen oproepen (2.2).

De kwantitatieve behoefte aan PGD en de eventuele uitbreiding van de capaciteit tot twee centra in Nederland wordt besproken in 2.3.

2.1 Monogenetische aandoeningen en chromosomale translocaties

Deze paragraaf geeft een samenvatting van de voor PGD gebruikte methodiek die meer gedetailleerd in bijlage C wordt besproken. De informatiefolder van het Academisch Ziekenhuis Maastricht is opgenomen als bijlage D. Als eerste stap voor PGD moet bevruchting plaats vinden van een eicel door middel van IVF. Daartoe is hormoonstimulatie nodig, en een punctie om de eicellen te verkrijgen. Vervolgens wordt een zaadcel in de eicel gebracht. Bij PGD door middel van de *polymerase chain reaction* (PCR) gebeurt dat door middel van injectie (*intracytoplasmic sperm injection*; ICSI) om de kans op diagnostische fouten door zaadcellen die aan de eicel blijven kleven te verminderen. De slaagkans van IVF is relatief laag (20 tot 25 procent per gestarte cyclus) en de procedure is belastend. Uit het embryo worden in het 6- tot 10-cellig stadium één of twee cellen gebiopteerd. In korte tijd wordt met deze zeer geringe hoeveelheid celmateriaal de

genetische diagnostiek uitgevoerd. Daartoe staan verschillende methodes ter beschikking, zoals PCR en FISH. Indien deze analyse de gewenste genetische samenstelling laat zien, en de morfologische kenmerken goed zijn, wordt het embryo ingebracht in de baarmoeder in de hoop dat er innesteling en een doorgaande zwangerschap volgt.

Uit onderzoek naar de risico's van PGD (en PGS) is geconcludeerd dat de belangrijkste problemen inherent zijn aan de gevolgde IVF-procedures. Voor de vrouw zijn de hormoonstimulatie en de punctie belastend. De ICSI en de celbiopsie lijken geen nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van het embryo te hebben, maar onderzoek op dit gebied is schaars (Vos01, Mag04; zie ook bijlage C). De kans op neonatale morbiditeit en mortaliteit is toegenomen na IVF. Dit is vooral het gevolg van meerlingzwangerschappen (Fau05). De perinatale sterfte is tenminste 4 maal hoger bij tweelingen in vergelijking met eenlingen en de risico's van vroeggeboorte zijn 7 tot 40 maal hoger. De prevalentie van handicaps is bij tweelingen en drielingen anderhalf respectievelijk twee maal hoger. In tabel 1 staat een overzicht van de monogenetische aandoeningen waarvoor in diverse landen PGD is verricht. Onderzoek naar bloedgroepen (Rhesus, Kell; ESH05a) is hierin niet opgenomen. Naast aandoeningen met een sterk verkorte levensverwachting vindt men in de tabel ook ziektes als phenylketonurie en medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie, die beschouwd worden als goed behandelbaar (bij tijdige detectie), en de ziekte van Charcot-Marie-Tooth waarbij de levensverwachting normaal is.

PGD is behalve bij monogenetische aandoeningen ook toepasbaar bij structurele chromosomale afwijkingen (ESH05a). Die afwijkingen kunnen deleties zijn (waarbij een deel van een chromosoom is weggevallen), translocaties (delen van chromosomen zijn uitgewisseld) en door translocaties ontstane partiële trisomieën (een deel van een bepaald chromosoom komt drie maal in plaats van twee maal voor). Men onderscheidt de reciproke translocaties waarbij eindstandige delen zijn verwisseld, hetgeen bij ongeveer 1 op de 500 mensen voorkomt, en de zogenoemde robertsoniaanse translocaties waarbij het om uitwisseling van volledige armen van chromosomen gaat en die bij 1 op de 1000 mensen voorkomen. Als bij de uitwisseling geen genen verloren gaan, spreekt men van gebalanceerde translocaties. Doorgaans zijn dragers van een gebalanceerde translocatie fenotypisch normaal. In 50 tot 70 procent van de geslachtscellen van dragers zijn echter ongebalanceerde combinaties aanwezig (Gar96), hetgeen zich uit in herhaalde miskramen of in aangeboren afwijkingen in het nageslacht. Mogelijk komen bij een translocatie meer numerieke chromosoom-afwijkingen in de eicellen voor dan gemiddeld (Puj03). Als chromosoomonderzoek bij een ouder een structurele

Tabel 1 Monogenetische aandoeningen waarvoor PGD is verricht. (Bronnen: Bra02, Har02b, Hel02, Rec02, Tho02, Gir03, Rec03, Ver03a, Ver03b, Die04, Dru04, ESH05a, Hej04, Hel04a, Alm05, Kul05, Ste05a, Sim05.)

Adrenogenaal syndroom	Familiaire adenomateuze polyposis coli	NARP ^b
Adrenoleukodystrofie	Familiaire amyloid neuropathie	Neurofibromatose type 1 en 2
Agammaglobulinemie	Fanconi anemie	Osteogenesis imperfecta
Alzheimer, ziekte van	Fragiele X-syndroom	Ornithinetranscarbamylase deficiëntie
Alport syndroom	Gaucher, ziekte van	Phenylketonurie
Angelman syndroom	Gorlin syndroom	Retinitis pigmentosa
Ataxia telangiectasia	Hemofilie A	Retinoblastoom (erfelijk)
Barth syndroom	Hemofilie B	Rhizomele chondrodysplasia punctata
Becker, spierdystrofie van	Hersentumor (hSNF5), familiale	Sanjad-Sakati syndroom
Beta-thalassemie	Holoprosencefalie, familiale	Sikkelcelanemie
Borstkanker, erfelijke	Holt-Oram syndroom	Spinale spieratrofie (ziekte van Werdnig-Hoffmann)
Canavan, ziekte van	Hunter syndroom (MPS II)	Spinocerebellaire ataxie
Central core disease	Huntington, ziekte van	Stickler syndroom
Ceroid lipofuscinosis	Lesch-Nyhan syndroom	Tay-Sachs, ziekte van
Charcot-Marie-Tooth, ziekte van	Li-Fraumeni syndroom (p53)	Thalassemie alpha
Crouzon syndroom	Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	Thalassemie beta
Currarino syndroom	Syndroom van Marfan	Tubereuze sclerose
Cystic fibrosis (taaislijmziekte)	Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie	Tyrosine hydroxylase deficiëntie
Duchenne, spierdystrofie van	MELAS ^a	Von Hippel Lindau syndroom
Dysautonomie, familiale		Wiskott-Aldrich syndroom
Ectodermale dysplasie		
Epidermolysis bullosa	Myotone dystrofie	

^a MELAS: mitochondriale myopathie, encefalopathie, lactatacidose en stroke.

^b NARP: neurogene spierzwakte, ataxie en retinitis pigmentosa. MELAS en NARP worden veroorzaakt door mitochondriale DNA-mutaties.

Tabel 2 Resultaten PGD Maastricht in de periode 1993-2003.

aandoening	patiënten	cycli gestart	kinderen	meerlingen
Ziekte van Huntington	20	46	11	2 tweelingen
Myotone dystrofie	8	20	0	
Spinocerebellaire ataxie type 3	4	5	2	
Tubereuze sclerose type 1	1	2	0	
Polyposis coli	1	1	0	
Cystische fibrose	17	45	1	
Spinale spieratrofie	7	8	3	1 tweeling
Fanconi anemie	1	1	1	
Tyrosine hydroxylase deficiëntie	1	1	0	
Fragiele X syndroom	5	9	3	1 drieling
Geslachtsgebonden aandoeningen ^a (FISH methode)	33	77	21	5 tweelingen
Structurele chromosoom-afwijkingen	22	45	6	
Totaal	120	260	48	8 tweelingen, 1 drieling

^a fragiele X-syndroom, Duchenne of Becker spierdystrofie, hemofilie A of B

afwijking uitwijst, kan in de meeste gevallen de diagnostiek ook toegepast worden op embryo's *in vitro*. Daartoe wordt in de regel FISH gebruikt (zie bijlage C). Is de afwijking van maternale origine, dan is het ook mogelijk de diagnostiek te verrichten op de poollichaampjes (Mun98; zie bijlage C).

In Maastricht is PGD verricht bij een reeks aandoeningen (Die04; zie Tabel 2). Bepalend voor deze reeks zijn enerzijds de vragen van ouders en anderzijds de technische mogelijkheden. Het aantal verwijzingen stabiliseerde zich de laatste jaren tot circa 100 per jaar (Die04).

2.2 Ethische aspecten van PGD

Over PGD zijn verschillende soorten ethische vragen te stellen. Enerzijds betreft dat de aanvaardbaarheid van PGD op zich en anderzijds de aanvaardbaarheid van bepaalde toepassingen. De aanvaardbaarheid van PGD op zich is besproken in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad (GR89, GR98, GR01a, GR03). De raad noemt daarin verscheidene argumenten en overwegingen op grond waarvan PGD in bepaalde omstandigheden aanvaardbaar wordt geacht. In het voorliggende advies wordt kort ingegaan op twee van die overwegingen, namelijk de morele status van het embryo en het respect en de zorg voor mensen met een aandoening of handicap. Vervolgens worden de morele overwegingen behandeld die relevant zijn voor een beantwoording van de vraag naar de aanvaardbaarheid van bepaalde toepassingen. De morele afweging van de aanvaardbaarheid van de toepassingen vindt in de daaropvolgende paragrafen plaats.

2.2.1 Morele overwegingen inzake de aanvaardbaarheid van PGD

Beschermwaardigheid van embryo's

Opvattingen over de beschermwaardigheid van embryo's variëren sterk, van absoluut tot niet beschermwaardig. In een eerder advies van de Gezondheidsraad zijn drie opvattingen onderscheiden over de morele status van het embryo (GR98b). Allereerst de opvatting waarin het embryo *in vitro* een gelijke beschermwaardigheid heeft als geboren mensen. Ten tweede de opvatting waarin het embryo *in vitro* geen morele status heeft op grond waarvan het als beschermwaardig kan worden aangemerkt. Deze visie impliceert trouwens niet dat met embryo's *in vitro* alles mag gebeuren; de 'symboolwaarde' kan een reden zijn om bepaald gebruik af te keuren. Tenslotte de derde opvatting waarin het embryo *in vitro* een relatieve waarde heeft en daarmee bescherming verdient. Laatstgenoemde opvatting wordt ook in andere adviezen van de Gezondheidsraad weer-

gegeven: namelijk dat het embryo *in vitro* een bepaalde waarde heeft, maar dat die waarde relatief is en dat meer gewichtige belangen zwaarder kunnen wegen (GR01b). Ook de Embryowet is gestoeld op deze opvatting (Emb02). Over de vraag of de beschermwaardigheid *toeneemt* met de ontwikkeling van het embryo / de foetus bestaat verschil van mening (Rei93).

Voor degenen die op grond van hun levensovertuiging embryo's in ieder stadium absoluut beschermwaardig achten, en derhalve IUDs (het spiraaltje) en IVF afwijzen, is ook preimplantatie genetische diagnostiek niet acceptabel. De rooms-katholieke kerk wijst kunstmatige voortplanting af en beschouwt de conceptie als het begin van een mens als persoon. Mede daarom is IVF verworpen (Con87) en daarmee toepassingen van PGD. Dat geldt ook voor de grieks- en russisch-orthodoxe kerken. Verscheidene protestantse kerken, waaronder ook de anglicaanse en sommige lutherse, achten daarentegen IVF en PGD onder voorwaarden acceptabel (Sch00). Ook naar de islam en de joodse godsdienst zijn deze procedures aanvaardbaar, omdat wat een mens tot mens maakt volgens die religieuze opvattingen enige tijd ná de innesteling begint (Sch97, Ser01, Daa01). Voorts is geopperd dat cellen die voor de diagnostiek aan embryo's *in vitro* worden onttrokken eveneens beschermwaardig zijn, omdat hieruit misschien embryo's kunnen ontstaan (Hoe03). Deze cellen worden aangeduid als totipotent, dat wil zeggen dat zij zich kunnen ontwikkelen tot ieder deel van het lichaam, inclusief geslachtscellen (Alb02). Met de huidige kennis is het echter niet mogelijk om deze totipotente cellen *in vitro* te doen uitgroeien tot embryo's.

In overeenstemming met eerdere adviezen van de Gezondheidsraad is de commissie de opvatting toegedaan dat het embryo een relatieve waarde heeft, die ondergeschikt kan raken aan meer gewichtige belangen.

Respect en zorg voor gehandicapten

Tegen PGD op zich is ook bezwaar gemaakt omdat het zou getuigen van gebrek aan respect voor mensen met een handicap (ook wel het *disability rights perspective* genoemd; Ste02a). De procedures zouden impliceren dat personen met bepaalde ziektes en/of handicaps ongewenst zijn. Het bezwaar is behalve tegen PGD ook gericht tegen de invasieve prenatale diagnostiek. In reacties op dat bezwaar is erop gewezen dat een ziekte ongewenst vinden niet impliceert de getroffen personen niet te respecteren (GR01b, Ste02a). Ongewenst zijn immers de gevolgen van de gezondheidsproblemen voor een kind en het gezin. In een eerder advies heeft de Gezondheidsraad uiteengezet dat het genoemde bezwaar

niet overtuigend is als het er ouders om gaat om nageslacht te krijgen zonder een ernstige aandoening (GR01b).

Ten tweede bestaat bezorgdheid over een eventuele vermindering van de zorg voor (erfelijk) zieken en gehandicapten met als argument dat er screeningsmogelijkheden bestonden. Vermindering van de zorg is echter allerminst een logische consequentie van de mogelijkheid PGD te verrichten. Ook is die vermindering niet opgetreden na de invoering van invasieve prenatale diagnostiek. In de daarop volgende jaren is de zorg (in Nederland en in de VS) juist toegenomen (Gal01, Ste02a).

De commissie acht de beschreven opvattingen inzake de morele status van het embryo en de discriminatie van mensen met een handicap geen doorslaggevende bezwaren tegen PGD op zich. Wel dient ervoor gewaakt te worden dat de mogelijkheid PGD te verrichten niet leidt tot sociale druk om er gebruik van te maken. Ook moet, zoals aangegeven in eerdere adviezen van de raad, het waarborgen van de solidariteit een belangrijk aandachtspunt blijven (GR94, GR01b).

2.2.2 *Morele overwegingen inzake toepassingen van PGD*

In deze paragraaf komen overwegingen bij de vraag naar de morele aanvaardbaarheid van die PGD-toepassingen aan de orde. In de volgende paragrafen zullen de specifieke toepassingen van PGD worden behandeld aan de hand van de beschreven morele overwegingen.

Relatieve beschermwaardigheid van het embryo

In de voorgaande paragraaf is er reeds op gewezen dat er een verschil van opvatting is over de vraag of de relatieve beschermwaardigheid van het embryo / de foetus tijdens de ontwikkeling toeneemt (GR98, Wer99). Deze kwestie van de relatieve en toenemende beschermwaardigheid is van belang voor de vraag of de indicaties voor PGD versus PND identiek of verschillend zouden moeten zijn. Als de status van het preïmplantatie embryo geringer is dan dat van de foetus, dienen dan ook de restricties voor PGD minder strikt te zijn dan voor PND? In paragraaf 2.2.3 wordt op deze vraag ingegaan.

De voor- en nadelen van IVF/PGD

Voor PGD is een IVF-procedure noodzakelijk. De belasting en de risico's van deze procedure zijn een belangrijke morele overweging bij de afweging van de aanvaardbaarheid van toepassingen. Zo vereist het morele principe van niet-

schaden dat anderen geen schade wordt berokkend of kwaad gedaan en het principe van weldoen het voorkomen dat anderen schade of leed overkomt, het wegnemen van schade of leed en het bevorderen van het welzijn van anderen. Wat betreft IVF/PGD zijn de kans op complicaties bij de vrouw (infectie, ovarieel hyperstimulatiesyndroom, hogere kans op *sectio caesarea* bij meerlingen), de belasting van de behandeling en het verhoogde risico op neonatale morbiditeit en mortaliteit van belang (zie ook bijlage C). De afweging van de kans op een zwangerschap van een kind zonder de betreffende genetische aandoening dient te worden afgewogen tegen de kans op die complicaties en de belasting van de behandeling. Die kansen op zwangerschap en complicaties hangen samen met onder meer de leeftijd en zijn daardoor sterk situatie-afhankelijk. In de afweging dienen ook de voordelen van PGD boven PND te worden meegenomen. In veel gevallen van PND komt men voor de keuze te staan een abortus te laten verrichten. Bij PGD zijn de embryo's *in vitro* onderzocht en behoeft die keuze niet gemaakt te worden, waarbij aangetekend zij dat na PGD in een klein aantal gevallen ter controle ook PND wordt verricht (4 uit 45; Die04). De psychische en morele problemen en de fysieke risico's van zwangerschapsafbreking worden daarmee voorkomen. Ook is bij PGD de periode van onzekerheid waarin gewacht wordt op de uitslag aanzienlijk korter dan bij PND.

Respect voor de autonome keuze van de hulpvragers

Zoals vermeld in 1.1, zijn het juist ouders van kinderen met ernstige erfelijke ziektes geweest die indertijd hebben aangedrongen op de ontwikkeling van PGD. Het oordeel van paren die voor de keuze staan of stonden om invasieve genetische diagnostiek of PGD te laten uitvoeren, is echter slechts op beperkte schaal onderzocht. Als belangrijkste factoren van de belasting bij PND werden gezien de eventuele zwangerschapsafbreking en het wachten (tijdens de zwangerschap) op de uitslag van de invasieve diagnostiek, en bij PGD de IVF-procedure. Onder vrouwen in de VS en Schotland met een verhoogd risico op kinderen met een genetische aandoening bestond een lichte voorkeur voor PGD (Per91, Mie93). Bij draagsters van beta-thalassemie in Italië was die voorkeur duidelijk (73 procent; Pa194). Daarentegen zouden paren in Engeland invasieve diagnostiek verkiezen, waarbij echter ook de lange wachttijd een rol speelt (Sno97). Een onderzoek in Engeland en Spanje betrof paren die PGD hadden ondergaan; de meesten zouden voor de keuze gesteld opnieuw voor die methode kiezen (76 procent; Lav02). Paren die diagnostiek wensen en in verband met verminderde

vruchtbaarheid ook IVF, hebben begrijpelijkerwijs in de regel voorkeur voor PGD.

Uit een peiling van de koepelorganisatie Vereniging Samenwerkende Ouderen Patiëntenorganisaties leek bij ouders van patiënten een lichte voorkeur voor PGD te bestaan; deze peiling betrof echter een klein aantal geïnterviewden (Lig04).

Het principe van respect voor de autonome keuzen van hulpvragers is belangrijk voor de vraag naar de morele aanvaardbaarheid van specifieke toepassingen. Dat wil niet zeggen dat dit morele principe onbegrensd is. In eerdere adviezen van de Gezondheidsraad is reeds beargumenteerd dat het niet gaat om ‘maximalisatie van autonome voortplantingsbeslissingen als zodanig’ (GR01b). Rechtvaardiging van het aanbieden van PGD ligt in de eerste plaats in het voorkomen van ernstig leed.

Professionele verantwoordelijkheid van de arts en andere hulpverleners

PGD kan slechts in combinatie met IVF worden toegepast. Een belangrijk aspect van een IVF-behandeling is dat de hulp van een arts en andere hulpverleners noodzakelijk is. De arts die een IVF-behandeling uitvoert, werkt mee aan het creëren van een zwangerschap met als doel een kind op de wereld te brengen. Dat gegeven maakt haar of hem in zekere mate medeverantwoordelijk voor het welzijn van het toekomstige kind. Daarnaast draagt de arts een professionele verantwoordelijkheid voor het welzijn van de hulpvrager. Daarom wordt wel gesproken van een dubbele verantwoordelijkheid: de professionele verantwoordelijkheid van de arts omvat de gevolgen die haar/zijn handeling heeft voor zowel het welzijn van de hulpvrager(s) als van het toekomstige kind (GR97, GR98b).

In deze dubbele verantwoordelijkheid verschilt de IVF/PGD praktijk van de PND. Bij PND is het uitgangspunt dat, als er een indicatie is, het paar of de vrouw in alle vrijheid besluiten of zij een prenatale test wensen én welke consequenties zij aan de uitslag verbinden. Dit is conform het principe van niet-directiviteit wat inhoudt dat de genetisch counselor de hulpvrager geen advies geeft en de keuze van de adviesvrager niet beïnvloedt of in een bepaalde richting stuurt. Bij PGD is een arts echter medeverantwoordelijk voor het creëren van een zwangerschap wat impliceert dat een arts die IVF/PGD verricht ook het belang van het kind als overweging meeneemt bij het besluit al of niet medewerking te bieden.

In de ethische literatuur verschillen de opvattingen over de vraag hoe ver die verantwoordelijkheid voor het welzijn van het toekomstige kind reikt. Er worden in dit verband drie standaarden onderscheiden (Pen99, Wer99, Bol04):

- 1 de maximale welzijn-standaard: men mag niet willens en wetens een kind in de wereld brengen in minder dan ideale omstandigheden,
- 2 de redelijke welzijn-standaard: medische hulp bij voortplanting is aanvaardbaar als het toekomstige kind een redelijke kans heeft op een leven met een redelijke levenskwaliteit (Arr90, Wer99),
- 3 de minimale drempel- (of welzijn-)standaard: een kind is alleen geschaad als het tot een bestaan is gebracht dat niet 'levenswaardig' is.

In het advies *Het Planningsbesluit IVF* noemt de Gezondheidsraad als criterium dat er naar het oordeel van de arts geen grote kans bestaat dat het kind ernstige schade wordt berokkend (GR97). De commissie acht dit criterium het meeste recht doen aan het respect voor de autonomie van de wensouders aan de ene kant en de professionele verantwoordelijkheid voor het belang van het toekomstige kind aan de andere kant. Dat betekent dat medische hulp bij voortplanting mag worden geweigerd indien het belang van het kind zodanig in het geding is dat er een hoog risico is op ernstige schade. Op grond van dit criterium mogen er ook grenzen worden gesteld aan de keuzevrijheid van de wensouders ten aanzien van PGD. Moeilijke situaties kunnen ontstaan als bij een wensouder de ziekte van Huntington is geconstateerd: is PGD in dit geval wel in het belang van het kind dat zal opgroeien bij een ouder met een ernstige onbehandelbare ziekte die ook gedragsproblemen met zich mee kan brengen? Ook kan men denken aan situaties waarin een van de wensouders (*at risk* voor frontaalkwab dementie) mogelijk agressief of ontremd gedrag gaat vertonen. Bij de zogenoemde *late onset diseases* zoals de ziekte van Huntington is deze kwestie ook relevant voor de beoordeling van *non disclosure tests* (zie 2.2.5). Tenslotte kunnen er problematische situaties ontstaan bij de embryoselectie, bijvoorbeeld als er onenigheid is tussen ouders en behandelaars over het implanteren van embryo's (bijvoorbeeld als de PGD niet informatief is of als de ouders al een aantal mislukte PGD pogingen achter de rug hebben en wensen dat het embryo met de mutatie nu toch wordt geïmplant). In dergelijke situaties is het belang van het kind een belangrijk moreel uitgangspunt bij de afweging.

2.2.3 *Indicaties voor PGD en invasieve prenatale diagnostiek (PND)*

Momenteel bestaat de indicatie voor PND uit een sterk verhoogd risico op een ernstige aandoening (GR98). Ook voor PGD is de indicatie beperkt tot ernstige aandoeningen: 'dat de wensouders een individueel verhoogd risico hebben op een kind met een ernstige genetische aandoening of ziekte' (Pla03).

De redenen voor de beperking in deze indicatie liggen onder andere in de relatieve beschermwaardigheid van het embryo. Er kunnen echter gewichtige belangen zijn die PGD rechtvaardigen, namelijk indien ernstig leed kan worden voorkomen. Aangezien PGD wordt verricht in een relatief vroeg ontwikkelingsstadium van het embryo, rijst de vraag of de indicaties voor PGD niet kunnen worden versoepeld en voor minder ernstige aandoeningen mogen worden toegepast dan bij PND. Deze argumentatie gaat alleen op indien wordt uitgegaan van een progressieve beschermwaardigheid van het embryo. De beschermwaardigheid van een foetus wordt in die opvatting (veel) hoger geacht dan van een embryo *in vitro*. De daaraan ten grondslag liggende argumenten zijn besproken in eerdere adviezen van de Gezondheidsraad (zie GR98b). Overweging van de progressieve beschermwaardigheid kan leiden tot voorkeur voor PGD boven PND. Volledigheidshalve zij vermeld dat sommige auteurs bij die kwalitatieve overweging een kwantitatieve aantekening maken, namelijk dat het aantal embryo's *in vitro* dat bij IVF verloren gaat, groter is dan het aantal abortussen (Bot98, Ste02a). Afgezien van de progressieve beschermwaardigheid zijn er redenen op grond waarvan de commissie concludeert dat de indicatie voor zowel PGD als PND dient te bestaan uit een individueel verhoogd risico op een ernstige ziekte. PGD gaat gepaard met een IVF-behandeling die belasting en risico's met zich mee brengt voor de wensmoeder en het toekomstige kind (zie bijlage C). Bovendien is de succeskans van een IVF-behandeling betrekkelijk laag, in het bijzonder als de behandeling wordt gevolgd door PGD: afhankelijk van het overervingspatroon van de betreffende ziekte komt gemiddeld een kwart of de helft van de embryo's bij voorbaat niet in aanmerking voor overplaatsing in de baarmoeder (GR03). Dit roept de vraag op hoe te handelen als een vrouw wegens een medische indicatie (bijvoorbeeld tubapathologie) reeds een IVF-behandeling moet ondergaan: dient in dat geval de indicatie nog steeds te zijn 'een individueel verhoogd risico op een ernstige ziekte'? Immers, de contra-argumenten (belasting en risico's en de relatief geringe succeskans) zijn dan niet meer van toepassing, omdat de behandeling al vanwege de medische indicatie wordt verricht en niet met het oog op de PGD. De commissie acht ook in dat geval de genoemde indicatie terecht. De reden hiervoor is de al eerder genoemde lagere kans op een zwangerschap wanneer PGD zou worden uitgevoerd (minder embryo's kunnen worden teruggeplaatst) waardoor de kans groter is dat extra IVF-behandelingen nodig zijn (met de belasting en risico's die daarmee gepaard gaan).

In de voorlichting aan adviesvragers over de verschillende indicaties voor PGD dienen uiteraard ook de technische beperkingen en de lastige situaties die bij de embryotransfer kunnen rijzen, te worden besproken (bijvoorbeeld over wat

er gedaan wordt als diagnostiek geen gewenst resultaat oplevert en wat er gebeurt als er meerdere geschikte embryo's worden gevonden). Evenals bij IVF (CBO03), worden bij PGD over de (on)mogelijkheden afspraken gemaakt die schriftelijk worden vastgelegd. Die afspraken betreffen ook de mogelijkheden die cryopreservatie biedt (het invriezen van morfologisch goede embryo's zonder de betreffende genetische afwijking die later teruggeplaatst zouden kunnen worden).

De beperking van de toepassing van PGD en PND tot ernstige aandoeningen kan de vraag oproepen welke aandoeningen onder die noemer vallen. Een scherpe afbakening van het begrip ernstige aandoening is in de praktijk niet mogelijk. Er zijn sterke argumenten om geen lijst van ernstige aandoeningen op te stellen, namelijk: (i) een bepaalde ziekte kan grote verschillen vertonen, zowel in genotype (diverse mutaties) als in fenotype (diverse verschijningsvormen), (ii) de beleving van de ernst kan per familie verschillen door psychologische en sociaal-economische factoren, en (iii) die lijst zou op grond van wetenschappelijke ontwikkelingen voortdurend aangepast moeten worden. Of er sprake is van een ernstige aandoening wordt nu in overleg met de ouders bepaald door de betrokken beroepsbeoefenaren.

2.2.4 *Selectie op dragerschap*

Door PGD kan ook dragerschap aan het licht komen. Draggers van autosomaal-recessieve aandoeningen hebben de mutatie op één van de twee betreffende chromosomen. Het dragerschap gaat bij deze aandoeningen in de regel niet gepaard met ziekte. Draagsters van een X-chromosomale aandoening hebben de betreffende mutatie op één van de twee X-chromosomen. Draagsters lijden niet, of in mindere mate dan de mannelijke patiënten, aan de betreffende aandoening. Bij autosomaal-dominante aandoeningen zijn of worden degenen die een mutatie op één chromosoom hebben ziek, terwijl patiënten met de mutatie op beide chromosomen in veel sterkere mate zijn aangedaan.

In bepaalde gevallen kunnen ouders vragen om selectie op dragerschap omdat zij het als een belasting voor hun toekomstig kind zien. Die selecties zijn soms mogelijk zonder dat daartoe aanvullende handelingen behoeven te worden verricht. Als om een ernstige autosomale aandoening uit te sluiten selectie wordt verricht op embryo's die op beide chromosomen een mutatie hebben, zal ook het dragerschap worden gevonden (de embryo's met één mutatie). In de regel gaat het hierbij om autosomaal-recessieve aandoeningen. In uitzonderlijke gevallen betreft het ook autosomaal-dominante aandoeningen, namelijk als beide ouders een bepaalde ziekte hebben (bijvoorbeeld familiale hypercholesterolemie of de

ziekte van Charcot-Marie-Tooth) en PGD vragen omdat een kind met twee mutaties zeer ernstig ziek zou zijn. Ook als voor selectie op X-chromosomale aandoeningen de mutaties worden onderzocht, blijkt het draagsterschap (de vrouwelijke embryo's met één mutatie). In deze gevallen zijn soms selecties op dragerschap mogelijk zonder dat daartoe aanvullende handelingen behoeven te worden verricht. Ook een eventuele nieuwe IVF-cyclus wordt tot die handelingen gerekend, hetgeen aan de orde is als de kans op zwangerschap door de selectie zou worden verkleind. Als onder de embryo's dragers en niet-dragers met een goede morfologie aanwezig zijn, beïnvloedt de selectie die kans niet. Wel dient cryopreservatie van niet-geplaatste, morfologisch goede embryo's plaats te vinden, zodat als na de eerste plaatsing geen zwangerschap optreedt er geen nieuwe IVF-cyclus nodig is. In een eerder advies van de Gezondheidsraad (over geslachtsbepaling zonder medische reden) is uiteengezet dat in een dergelijke situatie er weinig bezwaar is om aan de wens van de ouders te voldoen (GR98). De commissie acht hetzelfde van toepassing op de hier besproken situatie.

Voor de aanvaardbaarheid is er geen principieel verschil tussen X-chromosomale en autosomaal-recessieve of -dominante erfgang. Wel is er een getalsmatig verschil. Gemiddeld treedt dragerschap in het eerste geval op bij één van de drie niet-aangedane embryo's. Bij autosomaal-recessieve en -dominante aandoeningen is dat twee van de drie, hetgeen de mogelijkheden voor een selectie aanzienlijk beperkt.

Of selectie ook aanvaardbaar is indien wel aanvullende handelingen moeten worden verricht, hangt naar het oordeel van de commissie primair af van de belasting die het dragerschap voor het toekomstige kind met zich meebrengt. Die belasting verschilt sterk per aandoening. De wetenschap dat er een groot risico is om een ernstige aandoening aan nakomelingen door te geven, wordt door velen als belastend ervaren. Bij X-chromosomale aandoeningen zoals de spierdystrofie van Duchenne en adrenoleukodystrofie is de kans dat een zoon van een draagster de ziekte erft 50 procent. Ook doen zich bij de draagsters soms symptomen voor. Hoewel deze aanzienlijk minder zijn dan bij mannelijke patiënten, kunnen zij een duidelijke belasting vormen. De vraag om selectie op draagsterschap kan de dochter van een draagster betreffen, maar ook de dochter van een mannelijke patiënt, bijvoorbeeld met hemofilie (A of B). In het laatste geval zijn alle dochters draagster. Het preïmplantatie genetische onderzoek betreft dan uitsluitend het draagsterschap, hetgeen slechts aanvaardbaar kan worden geacht als een bepaald draagsterschap een ernstige aandoening zou vormen.

Bij autosomaal-recessieve aandoeningen is de kans veel minder groot dat een kind van een drager of draagster ook aangedaan is. Bij cystic fibrosis (CF) is die

kans ongeveer 0,8 procent. Bij vrijwel alle andere autosomaal-recessieve aandoeningen gaat het om nog kleinere kansen. Bovendien zijn dragers en draagsters in het algemeen vrij van symptomen. Van een ernstige belasting is dan ook in veel mindere mate sprake en selectie zou slechts in uitzonderlijke gevallen aan de orde zijn. Uiteraard bestaan tussen diverse ziektes ook verschillen in ernst en behandelingsmogelijkheden die mede van belang zijn voor de vraag in hoeverre er een belasting is.

De commissie is van oordeel dat met de ouders besproken moet worden welke mogelijkheden er zijn. In een aantal gevallen zal het dragerschap een ernstige belasting vormen en dan acht de commissie ook selecties aanvaardbaar die additionele handelingen vergen.

2.2.5 *Exclusietests en non-disclosure testing*

Bij ernstige aandoeningen die op latere leeftijd tot uiting komen en waarvoor geen behandeling beschikbaar is, bestaat de mogelijkheid dat de aanvrager van PGD niet over zijn of haar eigen genetische status wil worden ingelicht (zie ook GR03; de aanvaardbaarheid van PGD of PND is bij deze ernstige aandoeningen niet in het geding). Het gaat hierbij in de regel om aandoeningen die bekend zijn geworden doordat een grootouder eraan leed. Te weten een dergelijke ziekte te krijgen is een zware psychische belasting en in veel gevallen wordt er dan ook door kinderen van de bewuste grootouder voor gekozen de status niet te bepalen. De wens om die voorkennis niet te hebben kan echter conflicteren met de wens de aandoening niet aan het nageslacht door te geven.

In bepaalde gevallen zijn er mogelijkheden om aan beide wensen te voldoen. Eén daarvan is het bepalen van de genetische status en daarover geen informatie geven, hetgeen in de literatuur *non-disclosure testing* wordt genoemd. Deze procedure heeft echter het bezwaar dat IVF 'onnodig' zou worden toegepast in gevallen waarbij aan de hulpverleners in de kliniek en het laboratorium bekend is dat het genetisch defect niet aanwezig is (Bra98, Ser02).

Een tweede mogelijkheid is de zogenoemde exclusietest. Deze test kan worden uitgevoerd indien bekend is welke embryo's de mutatie niet kunnen dragen omdat zij het betreffende gen van de niet-aangedane grootouder erven. Door slechts deze embryo's te plaatsen is de aandoening uitgesloten (exclusietests; Qua87, Bra98, Ser02). Het bezwaar tegen exclusietests is dat ook embryo's worden uitgesloten die een niet-gemuteerd gen van de aangedane grootouder dragen (de kans daarop is 25 procent). Een ander bezwaar is dat een IVF/PGD-behandeling wordt verricht ook als de hulpvrager in feite geen risico zou dragen. In 2.2.2 is er reeds op gewezen dat ook het belang van het kind een rol speelt. Ook in het

geval van een exclusietest bestaat er een kans dat het kind moet opgroeien in een gezin waarvan één van de ouders een ernstige onbehandelbare ziekte heeft (Mou04). Zoals in 2.2.2 beschreven, acht de commissie medische hulp bij voortplanting aanvaardbaar als het toekomstige kind een redelijke kans heeft op een leven met een redelijke levenskwaliteit (de midden-standaard; Arr90, Wer99). Het risico voor het toekomstige kind is niet bij voorbaat zodanig in het geding dat dit een categorisch verbod op de exclusietest rechtvaardigt. Het zal duidelijk zijn dat hier maatwerk is vereist. Zo zal in het geval van een ernstige erfelijke ziekte bij de wensouder moeten worden onderzocht en afgewogen wat de draagkracht is van de andere ouder, de aanwezigheid van een sociaal netwerk, de kans dat de drager de ziekte op korte termijn krijgt en hieraan overlijdt, hoe groot het risico op ernstige gedragsproblematiek is (en de invloed daarvan op het kind) (GR03).

Naar het oordeel van de commissie is het bij een ernstige onbehandelbare aandoening zoals de ziekte van Huntington, gezien de zware psychische belasting van de kennis over de genetische status, aanvaardbaar om exclusietests toe te passen. De commissie benadrukt ook hier het belang van goede voorlichting en counseling. Aan adviesvragers dienen de mogelijkheden, beperkingen en belasting (zoals de belasting van de IVF-behandeling voor de vrouw) helder uiteen gezet te worden, opdat beide wensouders in staat zijn tot het nemen van een vrijwillige, weloverwogen beslissing.

2.2.6 *Mendeliaanse aandoeningen met een variabele expressie of onvolledige penetrantie*

De kans op een aangedaan kind is bij monogenetische aandoeningen 25 of 50 procent; genetici spreken dan van mendeliaanse overerving. Er kunnen echter grote verschillen zijn in de manifestatie. Deze verschillen kunnen betrekking hebben op de ernst van de ziekte en op de leeftijd waarop deze tot uiting komt, hetgeen variabele expressie wordt genoemd. Ook kan een monogenetische ziekte zich slechts bij een deel van de aangedane personen manifesteren; men spreekt dan van een onvolledige penetrantie. Predispositie voor kanker op basis van mutaties in de genen *BRCA1* of *BRCA2* kan beide illustreren (Cob02). Dezelfde mutatie kan zowel borst- als ovariumkanker veroorzaken (variabele expressie). De kans op deze verschillende vormen van kanker is niet even groot. Daarnaast komen er ook mutatie dragers voor die geen kanker zullen ontwikkelen (onvolledige penetrantie).

In de praktijk komt de vraag naar PGD van erfelijke predisposities voor kanker nog betrekkelijk weinig voor. Het betreft veelal gezinnen waar al een der

ouders was aangedaan en de ziekte ook al manifest was bij een ander eerste-graads familielid (Rec02). Of mendeliaans overervende aandoeningen met een variabele expressie of onvolledige penetrantie een indicatie vormen voor PGD (en prenatale diagnostiek) hangt er vanaf hoe groot de kans op ziekte is, op welke leeftijd zich gemiddeld de aandoening manifesteert, de klinische ernst en de belasting die eventuele behandeling met zich meebrengt. Naar aanleiding van PGD op erfelijke darmkanker is bepleit aanvragen *case by case* te beoordelen (Edi04). Dat het om kansen op ziekte en gemiddeldes van de ernst gaat, is geen geldige reden om dit type aandoeningen bij voorbaat van PGD uit te sluiten.

De vraag of PGD geïndiceerd is, dient individueel te worden beantwoord. Het opstellen van een lijst van te onderzoeken aandoeningen is op grond van verscheidene argumenten afgewezen (zie 2.2.3).

2.2.7 Multifactoriële aandoeningen

Multifactoriële aandoeningen hebben in de regel een of meer genetische componenten en worden beïnvloed door omgevingsfactoren. Het herhalingsrisico is groter dan het bevolkingsrisico maar kleiner dan de 25 of 50 procent die mendeliaans overervende aandoeningen met zich meebrengen. Door de verschijnselen variabele expressie en onvolledige penetrantie (zie 2.2.6) is de grens tussen monogenetische en multifactoriële aandoeningen echter enigzins arbitrair. Binnen de laatste groep zijn aangeboren afwijkingen te onderscheiden van aandoeningen die zich op latere leeftijd presenteren. Aangeboren multifactoriële aandoeningen zijn bijvoorbeeld neurale buisdefecten en hartgebreken. Kanker, hart- en vaatziekten en psychiatrische aandoeningen vallen veelal in de tweede categorie. Veel multifactoriële aandoeningen zijn chronisch. Soms is het mogelijk binnen een bepaalde categorie een subgroep te onderscheiden die mendeliaans overerft, zoals bijvoorbeeld met borst- en darmkanker het geval is (zie 2.2.6). Alleen in die gevallen ontstaat een concrete mogelijkheid voor PGD, waarvoor dan de in 2.2.6 genoemde criteria van toepassing zijn.

2.2.8 Multiplex genetic testing

In de adviesaanvraag is ook aandacht gevraagd voor *multiplex genetic testing*. Hoewel dat een methode betreft en niet een reden voor PGD, wordt de ethische problematiek hier besproken vanwege de mogelijke toekomstige relevantie voor PGD.

Door de snelle toename van de kennis op het gebied van het humane genoom en de uitbreiding van technische mogelijkheden is het mogelijk geworden om

verscheidene genen tegelijkertijd in een screenende test te onderzoeken. Het te onderzoeken DNA kan door PCR worden vermeerderd en vervolgens op een chip (*micro array chip*) op veel kenmerken gelijktijdig worden onderzocht. Men spreekt dan van *multiplex genetic testing*. Deze vorm van testen wordt bijvoorbeeld toegepast om na te gaan welke genen in een bepaald weefsel tot expressie komen. Of het mogelijk is dit screenende onderzoek betrouwbaar op het niveau van de individuele cel te verrichten staat nog niet vast, zodat nog onduidelijk is of de test uitvoerbaar is bij embryo's *in vitro*. Het is echter niet efficiënt om een multiplex-test uit te voeren met de zeer geringe hoeveelheid DNA uit één cel, als een veelvoud daarvan kan worden verkregen uit een druppel bloed of het wangslijmvlies van de ouders. In het DNA van ouders kan immers door *multiplex genetic testing* worden nagegaan of er een daarvoor nog niet bekend risico bestaat op een erfelijke aandoening bij toekomstige kinderen (waartoe een reeks autosomaal-recessieve en X-chromosomale ziektes kan worden onderzocht; autosomaal-dominante ziektes hebben zich in de regel al eerder in de familie voorgedaan). Daarom zijn multiplex genetische tests van het embryo niet aan de orde. Multiplex tests op erfelijke aandoeningen zijn voor ouders al commercieel verkrijgbaar, onder meer om bij paren van Ashkenazi-joodse afkomst de in die bevolkingsgroep veel voorkomende mutaties op te sporen (Lei05).

De mogelijkheid om multiplex-tests uit te voeren roept vragen op over het *informed consent* (Wer99). Is de veelheid en complexiteit van informatie nog te bevatten voor de hulpvrager? Moet de informatieplicht van de arts worden versoepeld en dient de informatie algemener van aard te zijn? Sommigen pleiten voor een *generic consent*: algemene informatie voorafgaand aan de test en pas als dragerschap is vastgesteld volgt gedetailleerde informatie. De argumentatie waarop dit voorstel is gebaseerd, betreft de overmaat aan informatie die niet meer te bevatten zou zijn en de kosteneffectiviteit. Deze argumentatie staat echter op gespannen voet met het principe van *informed consent*, namelijk mensen in staat stellen een weloverwogen keuze te maken.

Screening van ouders op genetische aandoeningen met behulp van multiplex tests dient, evenals andere vormen van screening, zorgvuldig te worden beoordeeld. Het advies *Genetische screening* van de Gezondheidsraad geeft criteria voor de beoordeling van screeningsprogramma's (GR94). Een aspect waarin multiplex testing zich onderscheidt, is de veelheid aan informatie die aan te onderzoeken personen dient te worden verstrekt (zie ook GR03). De commissie onderschrijft dat dan bijzondere aandacht nodig is voor het *informed consent* (Wer99).

2.2.9 HLA-typering

Preïmplantatie genetisch onderzoek is behalve bij de eerder genoemde types aandoeningen ook toegepast om het HLA-type te bepalen, met het oogmerk een stamceltransplantatie ten behoeve van een eerder geboren kind met een ernstige aandoening mogelijk te maken. Voor kinderen met levensbedreigende ziektes zoals Fanconi-anemie is een dergelijke transplantatie de enige effectieve therapie. Als er geen passende donor beschikbaar is, kunnen ouders overwegen om via preïmplantatie genetisch onderzoek embryo's te selecteren waarbij na de geboorte het navelstrengbloed kan worden gebruikt voor therapie van het eerder geboren zieke kind (Ame99, Ver01a). In geval van een erfelijke ziekte zou tevens PGD kunnen worden gedaan om die ziekte uit te sluiten. Dan zijn er twee redenen voor onderzoek, namelijk de mogelijke ziekte bij het toekomstige kind en de ziekte van het eerdere kind. Bij andere aandoeningen zoals therapie-resistente leukemie zou het preïmplantatie genetisch onderzoek alleen dienen om het passende HLA-type vast te stellen.

Door onderzoek zijn de methodes om slecht functionerende stamcellen te vervangen door donorcellen sterk verbeterd (zie bijvoorbeeld resultaten in Nederland van transplantaties bij kinderen met aplastische anemieën; Ste02c). Met stamcellen uit navelstrengbloed zijn wereldwijd enige duizenden transplantaties gedaan (voornamelijk bij kinderen met acute leukemie of kanker; Ben04).

Een belangrijk praktisch probleem is dat de procedure vaak niet tot het gewenste resultaat leidt. Gemiddeld heeft slechts een minderheid van de embryo's een HLA-type dat overeenkomt met het type van het zieke kind. Bij broers en zusters is de kans op een zelfde type ongeveer 24 procent (50 procent kans per ouder, minus een correctie voor de mogelijkheid dat een recombinatie optreedt; bij andere familieleden is de kans verwaarloosbaar klein). Bij een erfelijke aandoening is er voorts kans dat het embryo *in vitro* aangedaan is (bij thalassemie en vergelijkbare aandoeningen is dit 25 procent). Bovendien is de slaagkans van de IVF een beperkende factor; die wordt kleiner naarmate de moeder ouder is. Hulpvragers dienen over deze kansen goed geïnformeerd te worden.

In verscheidene landen is discussie gevoerd over de aanvaardbaarheid van deze typering. De vraag ontstaat vooral omdat er een tekort aan donors is. Maatregelen die het donortekort kunnen verminderen (zoals het verruimen van de faciliteiten van bloedbanken) zijn derhalve belangrijk. In levensbedreigende situaties zou HLA-typering van embryo's *in vitro* volgens de Britse Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) en de Australische Victorian Infertility Treatment Authority verantwoord kunnen zijn (Hfe01, Spr02, Hfe04). Ook in

verscheidene andere landen is deze HLA-typing toegestaan (zie 4.1). In Nederland geldt dat ‘PGD met als reden het toekomstige kind te laten dienen als donor voor een ander kind niet aanvaardbaar kan worden geacht’ (Pla03).

Afgezien van de vraag of het kind of de moeder de donor is in geval van een donatie van navelstrengbloed, is van belang of met ‘reden’ bedoeld wordt ‘enige reden’ (Pla03). Preïmplantatie genetisch onderzoek zou immers tevens kunnen dienen om een erfelijke ziekte uit te sluiten (om PGD te verrichten). Dan is er sprake van een directe medische reden, namelijk de mogelijke ziekte bij het toekomstige kind en een indirecte medische reden namelijk de ziekte van het eerdere kind. Maar ook zonder dat, zoals in het geval van een kind met een therapieresistente leukemie waarvoor geen donor beschikbaar is, kunnen ouders om HLA-typing en selectie vragen. Er is dan een indirecte medische reden die strikt genomen niet binnen het klassieke medische model voor PND en PGD past, aangezien het niet gaat om onderzoek naar een (risico op een) gezondheidsprobleem voor het betreffende toekomstige kind. Het doel van het medische handelen blijft echter nog steeds het genezen van een kind met een levensbedreigende aandoening.

Tegen HLA-typing wordt als argument ingebracht dat het ene (toekomstige) kind als middel wordt gebruikt voor het andere (zieke) kind. Dit argument kan echter niet een categorisch verbod rechtvaardigen. Ten eerste kan er al een kinderwens aanwezig zijn onafhankelijk van de wens om een therapie voor het bestaande kind te vinden. Ten tweede hóeft er geen sprake van ‘instrumentalisering’ te zijn. Ook als gezinsuitbreiding in eerste instantie wordt ingegeven door de wens het zieke kind te redden, sluit dat niet uit dat de ouders het tweede kind net zo liefhebben als het eerste en als doel op zichzelf behandelen (Wer03b). De op zich gerechtvaardigde wens een therapie voor het zieke kind te vinden door middel van navelstrengbloed (transplantatie van stamcellen; GR02) kan samengaan met gewenstheid van het toekomstige kind als zodanig. Het gaat erom dat dat volgende kind, wat ook de reden was om het te verwekken, welkom is (Mun04). In die situatie zou, op voorwaarde van zorgvuldige counseling, HLA-typing aanvaardbaar kunnen zijn (Pen02, Wer03b, Hfe04). Ook de commissie ethiek van de European Society of Human Reproduction and Embryology acht de typing niet onaantvaardbaar (*‘if parents intend to love the child’*; She05). Bepleit is om de beslissing in overleg met de arts aan de ouders te laten (Bre02).

Het onderscheid tussen erfelijke en niet-erfelijke aandoeningen is verdedigd met het argument dat in het eerste geval de ouders toch al voor PGD zouden kunnen opteren (Hfe01, Mun04). Aanvankelijk beperkte de HFEA met het oog op de invasieve aard van de procedure en het mogelijke risico van de biopsie de HLA-

typering tot die gevallen waarin een ernstige genetische aandoening bestond. De typing werd alleen aanvaardbaar geacht op cellen die al van het embryo waren afgenomen ten behoeve van de genetische diagnose. In 2004 heeft de HFEA gesteld dat er geen bewijs is voor een hoger risico voor het embryo en is de beperking opgeheven (Hfe04). De commissie acht het onderscheid eveneens niet van doorslaggevend belang: het belang van het zieke kind weegt daardoor niet minder en de additionele belasting bestaat uit een IVF-procedure die weliswaar niet moet worden onderschat, maar die niet onevenredig hoog is.

Voor de praktijk is van belang dat het naar verwachting om een klein aantal aanvragen zal gaan, gezien de prevalentie van de betreffende aandoeningen.

De commissie meent dat HLA-typing met als doel een stamceltransplantatie bij een eerder kind met een levensbedreigende ziekte verantwoord kan zijn. Voorwaarde is wel dat is overwogen of er andere geschikte therapieën zijn, dat alles is gedaan om een geschikte donor via wereldwijde donorbanken te vinden en dat er zorgvuldige counseling plaatsvindt, ook over de relatief kleine kans geschikte embryo's te vinden.

2.2.10 Niet-medische redenen

Naast de eerder besproken medische redenen zijn in de wetenschappelijke literatuur andere redenen voor preïmplantatie-genetisch onderzoek aan de orde gesteld. Embryo's *in vitro* kunnen onderzocht worden op genetische eigenschappen die niet aan ziekte gerelateerd zijn, maar aan fysieke of psychische vermogens van het toekomstige kind. Het onderscheid tussen ziekte en gezondheid en tussen medische redenen en niet-medische redenen valt niet altijd scherp te trekken. Een bio-medische omschrijving van gezondheid is bijvoorbeeld het normaal functioneren van een typerend lid van een soort. Bij een dergelijke omschrijving is een context nodig om een bepaald fysiek functioneren als gezond of ziek te waarderen. Kleurenblindheid is bijvoorbeeld op zichzelf een neutraal gegeven; een sociale en culturele context is nodig om dit gegeven te kunnen waarderen (Hav98). Ook over het begrip 'medische indicatie' is (in de context van vergoeding van IVF) betoogd (Don04) dat het een onvoldoende scherp criterium is en dat 'het begrip fungeert als 'a practical normative construct in which medical and social justifications are woven together''. Dat er geen scherp criterium is om onderscheid te maken tussen medische en niet-medische redenen, impliceert uiteraard niet dat medische hulp voor allerlei niet-medische redenen moet worden aangeboden binnen het gezondheidszorgstelsel. Er is een verschil tussen aan de ene kant verzoeken om medische hulp bij gezondheidsproblemen en aan de andere kant verzoeken van ouders die een kind willen dat aan een bepaald ideaal

voldoet. Wel dient te worden geëxpliciteerd welke medische en normatieve overwegingen spelen bij de beantwoording van de vraag welke toepassingen gerechtvaardigd worden geacht. Een voorbeeld is de voorkeur van enkele ouders met een erfelijke vorm van doofheid voor het krijgen van een doof kind (GR03). Mogelijk zouden zij preïmplantatie-onderzoek willen gebruiken om embryo's te kunnen selecteren met de aanleg voor doofheid. Voorstanders van een dergelijke toepassing beschouwen doofheid niet als een medische, maar als een normale variatie en opteren voor selectie vóór die eigenschap (Rob03). Daartegenover kan worden gesteld dat doofheid wel een handicap is en "dat artsen niet mogen meewerken aan het gericht verwekken van een gehandicapt of ziek kind" (GR03). Onderzoekers van effecten van cochleaire implantaten hebben geconcludeerd dat doofheid de mogelijkheden om aan het maatschappelijk verkeer deel te nemen beperkt (GR01c). Die conclusie is niet onomstreden, maar voldoende reden om terughoudend te zijn ten aanzien van de gedachte dat het een normale variatie betreft.

Futuristischer van aard is selectie op bijzondere vermogens zoals intelligentie en atletische eigenschappen. Enige jaren geleden is gesuggereerd dat die selecties niet uitvoerbaar zijn, omdat het in de regel om complexe eigenschappen gaat die in beperkte mate genetisch bepaald zijn en bovendien door een groot aantal genen worden beïnvloed (Bot98). Er is echter al kennis beschikbaar over genen die van belang zijn voor bijvoorbeeld het geheugen of de spierkracht.

Preïmplantatie-onderzoek en selectie om niet-medische redenen (buiten de medische setting) zijn verdedigd met het argument dat ouders autonoom zijn in hun beslissing over gewenste eigenschappen van hun kinderen (Rob92, Sav01). De bezwaren tegen IVF worden in deze visie niet doorslaggevend geacht, in het bijzonder niet als paren in verband met verminderde vruchtbaarheid al voor die procedure in aanmerking komen. Tegen deze opvatting is echter niet alleen stelling genomen op grond van bezwaren tegen IVF. Ook is als bezwaar genoemd de mogelijke ontwikkeling van een 'marktmodel' met ouders als consument en kind als product, hetgeen zou interfereren met een goede relatie tussen ouders en kinderen (Ann94). Het kind zou in de ogen van de ouders onvoldoende kunnen voldoen aan het verwachtingspatroon. Volgens sommigen zou een vrije keuze weliswaar recht doen aan de autonomie van de ouders, maar niet aan die van het toekomstige kind (Cla02). De selectie van bepaalde vormen van een gen zou later door het kind ervaren kunnen worden als vrijheidsbeperking (Dav97, Bot98). Ook de toenemende ongelijkheid in kansen voor toekomstige kinderen is in de literatuur als bezwaar geopperd; die zou gebaseerd zijn op reeds bestaande ongelijkheid, want slechts een beperkte groep mensen zou die selectie kunnen

betalen (Ann94). Een hieraan verwant bezwaar is dat de benodigde personele middelen aan de gezondheidszorg zouden worden onttrokken. In een publicatie van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen is gewezen op de (ongewenste) mogelijkheid dat in de toekomst sociale druk zou worden uitgeoefend om embryoselectie toe te passen om niet-medische redenen (KNAW04).

In dit advies wordt geen afweging gemaakt van bovengenoemde argumenten voor en tegen selectie om niet-medische redenen. De commissie acht de belasting van de IVF-procedures een zwaarwegend argument om preïmplantatie-onderzoek te beperken tot de eerder genoemde indicaties. Ook als paren vanwege verminderde vruchtbaarheid al voor IVF in aanmerking komen, zijn voor de selectie aanvullende verrichtingen nodig en wordt door de selectie mogelijk de kans op zwangerschap verminderd. Het standpunt van de commissie houdt niet in dat de overige genoemde argumenten ongeldig zijn. Ook de in 2.2.2 genoemde overwegingen spelen in deze discussie een belangrijke rol. Wel merkt de commissie op dat de vraag of embryoselectie om niet-medische redenen aanvaardbaar is, het domein van de gezondheidszorg overstijgt.

Een bijzondere situatie, die ook in de adviesaanvraag wordt genoemd, ontstaat als het geslacht al door PGD- of PGS-procedures bekend is. Dat is in de regel zo als PGD wordt gedaan vanwege X-chromosomale mutaties. Het toepassen van PGS zou eveneens tot die kennis leiden omdat daarbij ook het aantal X-chromosomen wordt vastgesteld. Als er dan voor terugplaatsing een keuze gemaakt moet worden uit verschillende geschikt bevonden embryo's, doet zich de vraag voor hoe die keuze gemaakt moet worden, en door wie. Die keuze zou aan de behandelaar kunnen worden toevertrouwd die, aangezien er geen medisch-inhoudelijke voorkeur is aan te geven, dat 'blind' zou kunnen doen. Een andere mogelijkheid is om de toekomstige ouders in die beslissing een rol te geven, hoewel ook voor hen geldt dat er geen medisch-inhoudelijke keuzecriteria zijn. In 1995 is in een advies van de Gezondheidsraad besproken dat in een dergelijke situatie weinig meer gevraagd wordt dan een eventuele voorkeur van de ouders te respecteren (GR95). Anders ligt het als er aanvullende handelingen moeten worden verricht; dan is volgens genoemd advies terughoudendheid geboden (GR95). Een nieuwe IVF-cyclus die door cryopreservatie kan worden voorkomen, valt ook onder die aanvullende handelingen. De commissie meent dat als geschikt bevonden embryo's van beide geslachten aanwezig zijn, en uitsluitend in die situatie, het aanvaardbaar is als in overleg tussen behandelaar en ouderpaar wordt beslist over de vraag welk embryo voor terugplaatsing in aanmerking komt. Zoals gebruikelijk bij IVF dienen ook hier schriftelijke afspraken gemaakt te zijn over de procedures.

2.3 Raming van de behoefte aan PGD

PGD is een belangrijke optie voor ouderparen als in de familie een ernstige erfelijke aandoening aanwezig is en zij overwegende morele of andere bezwaren hebben tegen abortus provocatus. Zoals vermeld in 2.2.3, lijkt er enige voorkeur te bestaan voor PGD boven PND, maar de onderzoeksgegevens zijn schaars en betreffen kleine aantallen ouders. Uit de wetenschappelijke literatuur lijken er voorts bepaalde categorieën ziektes te zijn waarbij relatief vaak voorkeur is voor PGD boven invasieve prenatale diagnostiek. Het zijn ziektes waarvoor wel een behandeling is, maar waarbij zich regelmatig ernstige problemen voordoen zoals hemofilie en ziektes die zich op latere leeftijd manifesteren en waarvoor geen behandeling is zoals de ziekte van Huntington. De huidige omvang van het PGD-centrum te Maastricht is vergelijkbaar met die van de meerderheid van de andere Europese centra. Er zijn ongeveer honderd verwijzingen per jaar (Die04). Bij circa vijftig paren wordt thans jaarlijks een IVF behandeling gestart (dit betekent circa honderd IVF cycli/jaar). Bij de andere paren kan de verwijzing niet worden gehonoreerd om technische of ethische redenen, is geen IVF of ICSI mogelijk of zien de paren zelf af van PGD, onder meer in verband met wachttijd en afstand.

Bij beantwoording van de vraag of een tweede PGD-centrum in Nederland wenselijk is, zijn de volgende overwegingen relevant:

- a De huidige wachttijd (een jaar) in Maastricht (dit hangt samen met het feit dat er nog geen beleidsregel is voor uitvoering van deze functie).
 - b De afstand naar Maastricht (excentrische ligging).
 - c Eventuele technische beperkingen (Die04). De ontwikkeling van nieuwe diagnostische tests vergt tijd en middelen (zie onder a).
 - d Het is onbekend hoeveel paren met ernstige erfelijke aandoeningen in de familie in principe in Nederland voor PGD in aanmerking zouden komen.
 - e Het aantal paren dat zich daadwerkelijk meldt voor (informatie omtrent) PGD wordt eveneens beïnvloed door de mate waarin PGD als mogelijkheid naast PND wordt vermeld tijdens klinisch genetische counseling. Het aantal malen dat invasieve diagnostiek vanwege een monogenetische aandoening of structurele chromosomale afwijking wordt gedaan, is in Nederland circa 450 à 500 per jaar (Wpd00). Mochten ouders inderdaad een (lichte) voorkeur voor PGD hebben, zoals gesuggereerd, dan is het potentieel aan verwijzingen duidelijk groter dan de huidige honderd per jaar.
 - f De mate van acceptatie en bekendheid van PGD bij patiëntverenigingen van erfelijke aandoeningen is eveneens van invloed op het aantal paren dat zich voor PGD meldt.
-

Bij een schatting dienen alle bovengenoemde factoren in overweging genomen te worden. Alles afwegende lijkt mogelijk dat de behoefte tenminste driehonderd patiënten per jaar bedraagt. De commissie acht het ongewenst dat de keuze tussen PGD en PND sterk door wacht- en reistijden wordt beïnvloed. De met een beleidsregel gepaard gaande capaciteitsuitbreiding in Maastricht zal de wachttijden tot een aanvaardbaar niveau terugbrengen en (deels) tegemoet komen aan de verwachte toenemende vraag.

De commissie wil de mogelijkheid voor een tweede PGD-centrum in Nederland nadrukkelijk open laten. Een finaal oordeel – waarbij vele variabelen zoals boven beschreven in ogenschouw genomen dienen te worden – kan slechts worden gegeven, nadat de invloed van een optimalisatie van het PGD-programma in Maastricht op het volume van PGD-zorg in Nederland is geïnventariseerd. Het planningsbesluit biedt ruimte voor een tweede centrum.

Preïmplantatie genetische screening

PGS is kwantitatief belangrijker dan PGD (Kul02). Het wordt in het bijzonder in de VS in toenemende mate gepresenteerd als een onderdeel van de ‘normale’ IVF waarmee de kans op zwangerschap wordt verhoogd. Het is echter nog de vraag hoe effectief PGS in dit opzicht is, en of er specifieke indicaties zijn.

Voor de PGS wordt doorgaans FISH gebruikt, hoewel ook PCR of CGH mogelijk is. De methodes zijn beknopt beschreven in bijlage C.

In dit hoofdstuk wordt het verschijnsel aneuploidie toegelicht en worden de effectiviteit en aanvaardbaarheid van PGS en de potentiële behoefte besproken.

3.1 Aneuploidie

Al geruime tijd is bekend dat aneuploidie, dat wil zeggen een abnormaal aantal chromosomen, een belangrijke rol speelt bij het optreden van spontane abortus (Bou73). In veel gevallen vindt men drie of één in plaats van twee chromosomen, hetgeen doorgaans niet met het leven verenigbaar is. Ook lijkt aneuploidie, op grond van onderzoek van embryo's die beschikbaar kwamen na IVF-behandeling, een mogelijke verklaring voor de relatief lage kans op innesteling van menselijke embryo's (20 à 40 procent). Ter compensatie van deze lage implantatiekans werd in de regel meer dan één embryo geplaatst. Door preïmplantatie-onderzoek naar aneuploidie en selectie van embryo's *in vitro* met een normaal aantal chromosomen voor plaatsing in de baarmoeder zou de kans op

een doorgaande zwangerschap na IVF-behandeling te vergroten zijn (Mun93, Wil02). Door de toegenomen implantatiekans per embryo zou kunnen worden volstaan met het plaatsen van minder embryo's, bij voorkeur één. Op deze wijze zou PGS van nut kunnen zijn bij oplossing van de met IVF geassocieerde perinatale mortaliteit en morbiditeit tengevolge van meerlingzwangerschappen (Fau05). Tot nu toe is echter geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd waarin dit effect in het algemeen of voor bijzondere groepen patiënten eenduidig is aangetoond.

Aneuploidie in het vroege embryo kan op verschillende manieren ontstaan: maternaal, paternaal of embryonaal. Men spreekt van maternaal als de onbevuchte eicel chromosomaal afwijkend is, paternaal als dat het geval is in de spermacel die de eicel bevrucht, en embryonaal als de afwijking ontstaat gedurende deling van embryonale cellen. Een paternale of maternale oorsprong van aneuploidie zal doorgaans leiden tot een embryo dat geheel bestaat uit chromosomaal afwijkende cellen. Een fout gedurende de eerste delingen van embryonale cellen kan leiden tot het optreden van een mozaïekembryo waarin zowel cellen met een normaal stel chromosomen als cellen met een afwijkend chromosomenpatroon voorkomen (mozaïcisme). In hoeverre de slaagkans van IVF met behulp van PGS is te vergroten hangt onder meer af van de frequentie van aneuploidie of mozaïcisme, van de invloed daarvan op de morfologie van het embryo *in vitro*, en van eventuele schade die door de biopsie aan het embryo wordt toegebracht.

De kans op aneuploidie is afhankelijk van de leeftijd van de vrouw (in feite van de tijd die nog rest tot de menopauze). Onder vrouwen jonger dan 25 jaar is aneuploidie gevonden in 2 procent van de onderkende zwangerschappen, terwijl dat boven de 40 jaar (veel) meer dan 25 procent is. Uit onderzoek bij eiceldonaties blijkt dat de oorzaak van aneuploidie gezocht moet worden in de leeftijd van de eicellen (Nav94, Has01). Door de correlatie tussen aneuploidie en het ouder worden, neemt met de leeftijd ook de kans op het krijgen van een miskraam of een kind met een chromosomale afwijking sterk toe. De kans op zwangerschap neemt sterk af.

Uit onderzoek van eicellen en embryo's van paren die zich bij IVF-klinieken hebben gemeld zijn hoge, maar sterk uiteenlopende aneuploidie-percentages gepubliceerd (Ser04). Uit een onderzoek aan chromosomen in eicellen van vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 38 jaar bleek in 52 procent van de eicellen afwijkingen voor te komen (chromosoom 13, 16, 18, 21 en 22, onderzoek van eerste en tweede poollichaampje; Kul03a). Een ander chromosoomonderzoek leverde bij ongeveer 20 procent van de eicellen een afwijking op (leeftijd 19-46 jaar; Pel03). Onderzoeken naar embryo's *in vitro* gaven als resultaat aneuploidie-

percentages die varieerden van 20 tot 90 procent (Jam94, Del97, Coo04, Kah04, Ser04, Sta04). Onzekerheid over de mate waarin aneuploidie voorkomt heeft verscheidene oorzaken. Slechts een beperkt aantal chromosomen wordt onderzocht. De vraag blijft voornamelijk onbeantwoord in welke mate het aneuploidie percentage zal toenemen indien een groter aantal chromosomen wordt onderzocht. Ook is van belang of het chromosomenpatroon van een of twee blastomeren is onderzocht en hoe discordante uitslagen in het licht van mogelijk mozaïcisme worden geïnterpreteerd. Voorts is een deel van de onderzoeken gedaan aan embryo's die op grond van hun morfologie niet voor plaatsing in aanmerking kwamen. Deze vertonen meer aneuploidie dan gemiddeld (Bal04). De meeste afwijkingen ontstaan bij de meiose van de eicellen, maar uit onderzoek van zaadcellen bij mannen die als onvruchtbaar waren geclassificeerd, blijkt aneuploidie daar vaker dan gemiddeld voor te komen (Tem04).

Het optreden van mozaïekembryo's leidt tot onzekerheid over de mate van aneuploidie, maar is ook van belang voor de betrouwbaarheid van PGS, en voor het effect van PGS op de succeskans bij IVF (te bespreken in 3.2). In het geval van een mozaïek hoeft een gediagnosticeerde cel niet representatief te zijn voor de chromosomale samenstelling van de resterende embryonale cellen (Baa05). Ook is van belang dat de verhouding tussen het aantal normale en afwijkende cellen wordt beïnvloed. Door het wegnemen van een abnormale cel neemt in het resterende embryo de fractie normale cellen toe en omgekeerd (Los04). Bij onderzoek op twee blastomeren wordt het resultaat statistisch gezien betrouwbaarder; er kan echter discordantie in uitslagen optreden (Baa04). Gegevens over de mate waarin mozaïcisme optreedt zijn schaars (de verhouding van meiotisch en mitotisch ontstane chromosoomafwijkingen is slechts bij benadering bekend). Naar schatting leidt aneuploidie-onderzoek aan één cel in 6 procent van de onderzochte embryo's door mozaïcisme tot een foutieve diagnose (Ser04). Om de betrouwbaarheid van PGS vast te stellen, is nader onderzoek nodig (Kat05).

Hoe belangrijk aneuploidie (en mozaïcisme) is voor de slaagkans van IVF hangt behalve van de mate waarin het voorkomt, ook af van de relatie met de morfologie. De embryo's worden voor plaatsing in de uterus geselecteerd op morfologische kenmerken. Naarmate de relatie tussen deze kenmerken en aneuploidie nauwer is, zal de slaagkans minder kunnen toenemen door PGS (Alm96, Bor05). Hoewel aneuploidie inderdaad minder vaak lijkt voor te komen bij embryo's met een normale morfologie van de pronucleus (26 procent tegen 73-83 procent in geval van anomalieën; Bal04), is deze correlatie onvoldoende om PGS overbodig te verklaren. Ook is van belang of de PGS-procedure, in het bijzonder het uitnemen van een cel, een (negatieve) invloed heeft op de slaagkans.

Het is niet bekend hoe belangrijk de genoemde effecten zijn voor de slaagkans van IVF. Als gedurende lange tijd geen zwangerschap tot stand komt, is het aannemelijk dat ook andere factoren een belangrijke rol spelen (Emi05). In de literatuur zijn onder meer bepaalde adhesie-eiwitten genoemd die voor het proces van de innesteling nodig zijn. Een deficiëntie van dergelijke eiwitten zou een beperkende factor kunnen vormen (Les02, Mac02, Gen03).

Onderzoekers hebben gemeld dat door PGS de resultaten van innesteling van een teruggeplaatst embryo verbeteren (Mun02b). Ook het aantal spontane abortussen zou lager zijn na toepassing van PGS (Mun02a). In het bijzonder zou verbetering optreden bij vrouwen met een hogere leeftijd (Kul03b); zie echter 3.2.

Het onderzoek naar aneuploidie in relatie tot IVF-behandelingen roept vragen op. Eén daarvan is of door PGS mozaïekembryo's worden uitgesloten van plaatsing die toch een gezonde zwangerschap hadden kunnen bewerkstelligen (als het aantal afwijkende cellen beperkt is en er selectie tegen die cellen op zou treden). Ook is de vraag in welk stadium van de embryonale ontwikkeling onderzoek van de chromosomale samenstelling optimaal is. Een factor die de slaagkans kan beïnvloeden is dat bij PGS de plaatsing van embryo's in het algemeen op dag 4-5 wordt gedaan, terwijl dat in veel IVF-procedures op dag 3 wordt gedaan. Voorts is onduidelijk wat de effecten zijn van blastomeer biopsie op de invriesbaarheid van (boventallige) embryo's.

3.2 Effectiviteit van PGS

Om de effectiviteit van PGS te beoordelen, is het gewenst het aantal levend geboren kinderen per gestarte behandeling te weten. Die uitkomstmaat is echter in geen van de beschikbare onderzoeken duidelijk aangegeven. Ook doorgaande zwangerschap wordt meestal niet of niet bruikbaar gerapporteerd. Daarom wordt in dit hoofdstuk vooral gebruik gemaakt van implantatiegraad (kans op innesteling), zwangerschap (hCG aantoonbaar) en klinische zwangerschap per cyclus, en het aantal miskramen per klinische zwangerschap. Daarbij is veelal niet duidelijk of het aantal cycli equivalent is aan het aantal gestarte behandelingen (met hormoonstimulatie) of aan het aantal malen dat punctie van eicellen wordt gedaan (zie bijlage C; IVF-procedure).

3.2.1 *Verhoogde maternale leeftijd*

In de literatuur is weinig gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van PGS bij verhoogde maternale leeftijd beschreven (Wer03a, Sta04). De eerste studie beperkt zich tot 7 PGS patiënten en 12 controle-patiënten en is weinig infor-

matief (Wer03a). De tweede, uitgevoerd aan de Vrije Universiteit Brussel, betreft 400 paren waarbij 148 cycli met PGS en 141 controle-cycli uitgevoerd zijn (Sta04, Pla05a). Na PGS zijn 81 plaatsingen verricht (gemiddeld 2,0 embryo's) en bij de controles 121 (gemiddeld 2,8 embryo's), maar geen statistisch significante verschillen in de resultaten. Het onderzoek geeft wel meer inzicht in de oorzaken van onvruchtbaarheid (Pla05a).

Voorts zijn er zes niet-gerandomiseerde vergelijkende studies gepubliceerd (Gia97, Gia99, Mun99, Kah00, Oba01, Mun03). Dezelfde data komen soms voor in verschillende publicaties (Gia97, Gia99, Mun99). Sommige onderzoekers hebben als controlegroep jongere patiënten met herhaald falen van de implantatie gebruikt; daarom zijn de resultaten van dat onderzoek hier niet opgenomen (Kah00). Andere onderzoekers laten alleen data zien van patiënten die tot plaatsing van een of meer embryo's zijn gekomen; daarvan zijn alleen de implantatiecijfers en de miskraamcijfers gebruikt (Mun99). De gegevens van de overige onderzoeken zijn in het overzicht geplaatst, ondanks onregelmatigheden en zwaktes in de methodologie. Zo zijn er verschillen in de minimumleeftijd voor inclusie, variërend van 35 jaar (Mun99, Mun03) tot 40 jaar (Oba01). Dit kan de uitkomsten beïnvloeden, omdat PGS meer effect zou kunnen hebben bij relatief hoge leeftijden (Gia99, Mun03, Oba01). Een andere zwakte in de methodologie is het terugplaatsen van verschillende aantallen embryo's in de PGS- en in de controle-groep. Voor zover bekend zijn bij alle onderzoeken gemiddeld meer embryo's terugplaatst in de controle groep dan in de PGS groep.

Als ondanks al die beperkingen de gegevens bijeen gezet worden (Tabellen 3, 4 en 5), dan lijkt PGS bij verhoogde maternale leeftijd voor een significant verbeterde implantatie van de geplaatste embryo's te zorgen. Dit vertaalt zich echter niet in een verhoogde kans op (klinische) zwangerschap, waarschijnlijk omdat in de PGS-groep relatief minder terugplaatsingen uitgevoerd zijn door het afkeuren van alle embryo's na PGS en door het verschijnsel van de 'eenheid-van-analysefout'. Onder die fout wordt verstaan dat bij de analyse van een *randomised controlled trial* statistische uitspraken worden gedaan over een andere eenheid dan de gerandomiseerde, hetgeen methodologisch onjuist is. In dit geval gaat het om een trial waarbij de onderzochte vrouwen zijn gerandomiseerd en de vrouw dus de eenheid van analyse is, terwijl de uitspraak gaat over de implantatiegraad van embryo's.

PGS lijkt te leiden tot minder miskramen per klinische zwangerschap. Er zijn echter geen bruikbare data beschikbaar over het aantal doorgaande zwangerschappen per cyclus of het aantal levendgeborenen per cyclus.

Subanalyse op basis van leeftijd laat zien dat bovenstaande effecten van PGS groter zijn naarmate de leeftijd toeneemt (Gia99, Mun03, Oba01). PGS lijkt ook meer effect te hebben naarmate er meer embryo's beschikbaar zijn voor analyse (Mun03).

Tabel 3 Effect PGS - maternale leeftijd – vergelijkende studies.

Uitkomstmaat	Ref	PGS	%	Controle	%	OR	RR	
						CI 95% ^a	CI 95%	
Implantatie (per embryo)	Gia99 Mun99 Mun03 Oba01	150/781	19,2	170/1451	11,7	1,79 (1,40-2,29)	1,64 (1,34-2,01)	
HCG+ (per cyclus) ^b	geen data							
Klinische zwangerschap (per cyclus)	Gia99 Oba01	28/100	28,0	44/153	28,8	0,96 (0,53-1,75)	0,97 (0,65-1,45)	
Doorgaande zwangerschap (per cyclus)	geen data							
Miskramen per klinische zwangerschap	Gia99 Mun99 Oba01	8/70	11,4	22/79	27,8	0,33 (0,13-0,87)	0,41 (0,2-0,86)	

^a CI: betrouwbaarheidsinterval

^b HCG+: positieve zwangerschapstest

Tabel 4 Effect PGS - maternale leeftijd – poollichaampjes biopsie (vergelijkende studie).

Uitkomstmaat	Ref	PGS	%	Controle	%	OR	RR
						CI 95%	CI 95%
Implantatie (per embryo)	Mon04a	33/214	15,4	63/490	12,9	1,24 (0,76-1,99)	1,20 (0,81-1,77)
HCG+ (per cyclus)	Mon04a	34/140	24,3	59/279	21,2	1,20 (0,72-1,99)	1,15 (0,79-1,66)
Klinische zwangerschap (per cyclus)	Mon04a	27/140	19,3	49/279	17,6	1,12 (0,64-1,95)	1,10 (0,72-1,68)
Doorgaande zwangerschap (per cyclus)	Mon04a ^a	22/140	15,7	39/279	14,0	1,15 (0,63-2,09)	1,12 (0,69-1,82)
Miskramen per klinische zwangerschap	Mon04a	5/27	18,5	10/49	20,4	0,89 (0,23-3,3 ^b)	0,91 (0,35-2,38)

^a doorgaande zwangerschap = take-home-baby-rate

^b niet accuraat

Tabel 5 Effect PGS - maternale leeftijd – gerandomiseerde studies.

Uitkomstmaat	Ref	PGS	%	Controle	%	OR	RR
						CI 95%	CI 95%
Implantatie (per embryo)	Sta04	28/164	17,1	39/338	11,5	1,58 (0,90-2,76)	1,48 (0,95-2,32)
HCG+ (per cyclusstart)	Sta04 Wer03a	32/207	15,5	42/212	19,8	0,74 (0,43-1,26)	0,78 (0,51-1,19)
Klinische zwangerschap (per cyclusstart)	Sta04	22/200	11,0	30/200	15,0	0,70 (0,37-1,31)	0,73 (0,44-1,23)
Doorgaande zwangerschap (per cyclusstart)	Sta04	22/200	11,0	29/200	14,5	0,73 (0,39-1,37)	0,76 (0,45-1,27)
Miskramen per klinische zwangerschap	Sta04	0/22	0	1/30	3,3	-	-

3.2.2 Herhaald implantatie-falen

Het gerandomiseerde onderzoek naar de effectiviteit van PGS bij herhaald implantatie falen (Wer03a) geeft als uitkomstmaat alleen zwangerschap (hCG) en betreft een klein aantal patiënten. Er zijn verder vijf publicaties van niet-gerandomiseerd onderzoek (Gia97, Gia99, Kah00, Peh03, Mun03). Sommige gegevens overlappen (Gia97, Gia99). Een vergelijking van PGS na herhaald implantatie falen voor patiënten met een gemiddelde leeftijd van 30 jaar met PGS bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 38 jaar is niet in dit overzicht opgenomen (Kah00). Van een ander onderzoek zijn alleen implantatiecijfers vermeld (Mun03).

In Tabel 6 zijn geen duidelijke effecten van PGS te zien bij herhaald implantatie falen. Het beperkte aantal cycli kan hieraan debet zijn. Embryo's lijken na PGS misschien beter te implanteren, maar een deel van dit effect kan veroorzaakt zijn door de hoge maternale leeftijd in één onderzoek (Mun03; gemiddeld 40 jaar tegen 31 à 33 jaar in de overige), en wederom door het effect van de eenheid-van-analyse-fout (zie 3.2.1).

Tabel 6 Effect PGS - herhaald IVF/ICSI falen.

Uitkomstmaat	Ref	PGS	%	Controle	%	OR	RR
						CI 95%	CI 95%
Implantatie (per embryo)	Gia99 Mun03 Peh03	36/204	17,6	38/312	12,2	1,55 (0,92-2,61)	1,45 (0,95-2,21)
HCG+ (per cyclus)	Wer03	2/10	20,0	0/9	0	---	---
Klinische zwangerschap (per cyclus)	Gia99 Peh03	16/59	27,1	9/39	23,1	1,24 (0,44-3,53)	1,18 (0,58-2,39)
Doorgaande zwangerschap (per cyclus)	geen data						
Miskramen per klinische zwangerschap	Gia99 Peh03	2/16	12,5	1/9	11,1	1,14 (0,06-37,8)	1,13 (0,12-10,8)

3.2.3 Herhaalde miskramen

In de literatuur zijn weinig gegevens beschikbaar over de effectiviteit van PGS bij herhaalde miskramen (Pel99, Rub03, Wer03a, Pla05b). Ook hier is overlap (Pel99, Rub03). Onderzoekers hebben verbetering door PGS vermeld, maar zonder dat er een goede controlegroep was onderzocht. Zo werden bij 58 vrouwen met herhaalde miskramen na PGS 139 embryo's geplaatst en vervolgens 34 kinderen geboren (Mun05). Hoeveel kinderen er geboren zouden zijn na IVF zonder PGS is echter niet bekend. Van een ander onderzoek is alleen een stijgende hCG waarde als uitkomstmaat vermeld (Wer03a). De invloed van PGS op zowel implantatie als klinische zwangerschappen en het percentage miskramen is slechts van één onderzoek beschreven (Rub03). Er is geen duidelijk effect van PGS waarneembaar op het aantal klinische en doorgaande zwangerschappen. Na PGS lijkt in de bestudeerde groep patiënten een iets hogere implantatiegraad waarneembaar, maar dit effect is alleen gevonden bij de patiënten van 35 jaar of ouder (Rub03), mogelijk door het gunstige effect van PGS op de implantatie bij verhoogde maternale leeftijd. Uit een prospectieve cohort studie (49 vrouwen; doorgaande zwangerschap als uitkomstmaat) lijkt aneuploidie-onderzoek geen beter resultaat op te leveren (Pla05b).

De kans op spontane doorgaande zwangerschap na herhaalde miskramen lijkt groter dan de kans op zwangerschap als IVF (met of zonder PGS) toegepast zou worden (Bri99, Cli97, Str84). Herhaalde miskramen op zich lijken dus zeker geen indicatie voor PGS.

Tabel 7 Effect PGS - herhaalde miskramen.

Uitkomstmaat	Ref	PGS	%	Controle	%	OR	RR
						CI 95%	CI 95%
Implantatie (per embryo)	Rub03	28/100	28,0	12/56	20,6	1,43 (0,62-3,33)	1,31 (0,72-2,36)
HCG+ (per cyclus)	Wer03	7/11	63,3	3/8	37,5	2,92 (0,31-30,8)	1,70 (0,62-4,61)
Klinische zwangerschap (per cyclus)	Rub03	23/86	26,7	9/35	25,7	1,02 (0,39-2,76)	1,02 (0,52-1,97)
Doorgaande zwangerschap (per cyclus)	Rub03	9/86	10,5	4/35	11,4	0,91 (0,23-3,81)	0,92 (0,30-2,78)
Miskramen per klinische zwangerschap	Rub03	3/23	13,0	0/9	0	---	---

3.2.4 Conclusie over de effectiviteit van PGS

De conclusie is dat – hoewel PGS steeds meer wordt toegepast –, de effectiviteit en de veiligheid van deze techniek nog niet bewezen zijn. Het beperkte aantal onderzoeken naar de effectiviteit van PGS is onderling lastig te vergelijken in verband met verschillen in definities en methodiek.

Bij verhoogde maternale leeftijd leidt PGS in deze studies tot een hogere kans op innesteling van embryo's, dus tot een verbeterde succeskans per geplaatst embryo. Toch uit zich dit niet in toegenomen zwangerschapskansen per gestarte behandeling (mede omdat er minder embryo's teruggeplaatst (kunnen) worden). Het percentage miskramen per klinische zwangerschap lijkt door PGS af te nemen. Recentelijk lijkt duidelijk te worden bij welke subgroepen PGS het grootste effect sorteert, namelijk bij vrouwen op relatief hoge leeftijd (>37jaar) met meerdere embryo's tijdens de IVF-behandeling. Toekomstig onderzoek moet duidelijk maken hoe effectief PGS daadwerkelijk is. Daartoe worden verscheidene *randomised controlled trials* uitgevoerd.

Bij de indicaties 'herhaald IVF-falen' en 'herhaalde miskramen' laten de weinige resultaten vooralsnog geen duidelijk effect van PGS zien. Meer onderzoek is nodig, al lijken herhaalde miskramen hoe dan ook geen indicatie voor PGS, omdat de kans op een spontane doorgaande zwangerschap groter is dan de kans op zwangerschap na IVF (met of zonder PGS).

De commissie acht het daarom voorbarig PGS routinematig uit te voeren of aan te bieden. Mocht nader onderzoek uitwijzen dat PGS de kans op een levend geboren kind per gestarte behandeling doet stijgen, dan is van belang de indicatie goed vast te stellen en de kwaliteit van de gevolgde procedures te waarborgen.

Dergelijk onderzoek wordt in Nederland in vier centra uitgevoerd (met de ver-
eiste toestemming van de centrale ethische commissie CCMO). Eén van die
onderzoeken leverde als resultaat dat bij vrouwen van 35 jaar en ouder 54 pro-
cent van de embryo's afwijkend was, en dat er bij 16 procent van de vrouwen een
doorgaande zwangerschap bereikt werd (Mas04).

Uit het oogpunt van volksgezondheid is de grootste winst die met PGS in
potentie te behalen is, een daling van het aantal obstetrische en perinatale proble-
men door meerlingzwangerschappen. De commissie acht verbeteringen in de
procedures, die bijdragen aan vermindering van het aantal meerlingzwanger-
schappen van groot belang. PGS zou tot het plaatsen van niet meer dan één
embryo kunnen leiden. Een ander mogelijk doel van PGS is het vermijden van
onderzoek op trisomie tijdens de zwangerschap; dit zou in de eerste plaats vrou-
wen betreffen bij wie IVF geïndiceerd is. Vooral nog is echter niet aangetoond
dat de methodiek effectief en betrouwbaar is.

3.3 Ethische aspecten

In 2.2.1 is de aanvaardbaarheid van PGD besproken. De afwegingen over de
beschermwaardigheid van het embryo zijn op PGS evenzeer van toepassing.
Maar aanvaardbaarheid van PGD impliceert niet dat ook PGS aanvaardbaar is,
alleen al omdat er een groot verschil in doelstelling is. Terwijl het bij PGD gaat
om het vermijden van een eventuele abortus provocatus in geval van een ernstige
aandoening, is PGS een middel om eventueel een verhoogde kans op een door-
gaande zwangerschap te verkrijgen (Mun02a, Kul03b) en om neonatale morbidi-
teit door meerlingzwangerschap te verminderen (Mac03, Mon04b, Thu04). Ook
is het mogelijk om bij vrouwen bij wie IVF wordt verricht, PGS toe te passen als
alternatief voor prenatale screening op trisomie. Een overweging daarbij is dat
die diagnostiek (als een screenende test een verhoogde kans op een chromoso-
male afwijking toont en vervolgens invasieve diagnostiek wordt gedaan) het
risico inhoudt door de punctie de zwangerschap te verliezen.

Met betrekking tot de aanvaardbaarheid van PGS met als doel een verhoging
van de kans op zwangerschap, is de vraag of daartoe genetische selectie van
embryo's gerechtvaardigd is. De IVF-procedures houden in de praktijk selectie
in op morfologische criteria, hetgeen niet *a priori* meer of minder aanvaardbaar
is dan selectie op genetische criteria. In feite is er overlap tussen de morfologi-
sche en genetische criteria (het aantal pronuclei kan een afwijkend aantal chro-
mosomen reflecteren). Wel kunnen verschillen in werkzaamheid of veiligheid
van de methodes reden zijn een bepaalde manier van selecteren te verwerpen.
Een selectie door PGS ter verhoging van de zwangerschapskans is naar het oor-

deel van de commissie dan ook niet minder aanvaardbaar dan de gangbare selectie, op voorwaarde dat de PGS effectief is en de methodiek, in het bijzonder de biopsie, veilig is. Hetzelfde geldt voor de toepassing van PGS met als doel terugplaatsingen te beperken tot één embryo per keer.

Behalve de vraag naar de aanvaardbaarheid van PGS als methode om de slaagkans van IVF te vergroten of het aantal meerlingzwangerschappen te beperken, is van belang dat de selectie van embryo's door middel van PGS in de regel informatie geeft over het geslacht (zie ook 2.2.10) en over enkele numerieke chromosoomafwijkingen die niet altijd tot een spontane abortus leiden. Het risico op deze afwijkingen kan reden zijn om prenatale screening te verrichten (GR01b). Paren met een IVF-indicatie zouden voorkeur kunnen hebben voor PGS boven prenataal onderzoek, vanwege bezwaar tegen een eventuele abortus provocatus en vanwege de kans dat (eventuele) invasieve diagnostiek tot een miskraam leidt (zie ook 2.2.2). Naar het oordeel van de commissie is het doen van PGS op grond van deze voorkeur aanvaardbaar, mits de effectiviteit en de veiligheid van de procedure voldoende gewaarborgd zijn. Als genoemde waarborgen worden verkregen, dienen paren die IVF ondergaan geïnformeerd te worden over deze toepassing van PGS. Zwangeren hebben recht op informatie over prenatale screening (TK03). Het zou onjuist zijn om – indien PGS effectief en veilig is – daarover in geval van IVF niet tijdig informatie te geven. De betrokkenen zou dan een minder ingrijpende weg onthouden zijn. Bij eventuele toepassing van PGS zouden er duidelijke afspraken moeten zijn over de procedures, zoals nu wordt gedaan bij IVF (GR97, CBO03).

Zoals uiteengezet in de vorige paragraaf is echter de effectiviteit van PGS vooralsnog onvoldoende aangetoond. Vragen over de doelmatigheid van PGS en over de precieze uitvoering zijn daarom vooralsnog niet te beantwoorden. Over de veiligheid van een biopsie zijn eveneens weinig gegevens bekend. Verscheidene onderzoekers wijzen erop dat de resultaten na een biopsie geen aanleiding geven om schade te veronderstellen (Vos01, Pic03, Mag04), maar hierover bestaat geen zekerheid (Ver04). De commissie adviseert dan ook om vooralsnog PGS uitsluitend te doen plaatsvinden in het kader van wetenschappelijk onderzoek dat gericht is op verbetering van de IVF-behandeling. Zoals vermeld in 3.2.4 wordt dergelijk onderzoek in Nederland getoetst door de centrale ethische commissie CCMO.

3.4 Raming van de behoefte aan PGS

PGS is van belang voor de paren waarbij de slaagkans van IVF verbeterd zou kunnen worden. Verbetering van die slaagkans zou eventueel kunnen worden

benut om één embryo per keer terug te plaatsen. Ook kan PGS van belang zijn als er bezwaren bestaan tegen een eventuele abortus op grond van chromosomale afwijkingen die bij prenatale diagnostiek zouden kunnen worden gevonden.

In Nederland worden ruim 14 000 IVF-behandelingen per jaar gedaan (Kre02). Als aangetoond wordt dat PGS effectief en veilig is, zou PGS waarschijnlijk een groot aantal malen worden uitgevoerd. Ook als de indicatie voor PGS beperkt zou zijn, bijvoorbeeld tot de subgroep vrouwen van 36 jaar en ouder, kan het om een aanzienlijk aantal gaan. Zoals vermeld in 3.2.4, is PGS vooralsnog echter een gebied van onderzoek.

Het totale aantal invasieve ingrepen ten behoeve van prenatale diagnostiek is in Nederland sinds 1995 stabiel (Wpd00). Het betreft rond de 12 000 ingrepen, namelijk circa 9000 amniocenteses en 3000 vlokkentesten. Het aantal vlokkentesten vertoont een dalende trend. Ook treedt een verschuiving in de leeftijd op. Het percentage vrouwen boven de 36 jaar die invasieve diagnostiek laten verrichten, is sinds 1995 gedaald van circa 45 naar 35 procent.

Het huidige aantal diagnostische verrichtingen kan echter slechts in beperkte mate een aanwijzing geven voor de behoefte aan een eventuele PGS. Van de vrouwen met een zwangerschap door IVF heeft zich in het AMC 7,5 procent gemeld voor invasieve prenatale screening. Landelijk zou dat percentage overeenkomen met honderden vrouwen per jaar. Mogelijk zouden deze vrouwen om de mogelijkheid van een selectieve abortus te vermijden aan PGS de voorkeur geven. Het is niet bekend hoeveel vrouwen na IVF van screening afzien, maar eventueel zouden opteren voor PGS om de kans op een kind met een chromosoomafwijking te verkleinen. Ook is niet bekend hoe vaak om deze reden de optie IVF met PGS zou worden gekozen door de groep vrouwen die nu zonder IVF zwanger wordt, en hoe groot de groep is die in verband met deze problemen nu van zwangerschap afziet. Gezamenlijk zouden deze groepen de behoefte aan PGS sterk kunnen doen stijgen.

Wet- en regelgeving

De belangrijkste wet voor toepassing van PGD en PGS is de Embryowet (Emb02). Meer specifieke regels staan in het planningsbesluit ‘Regeling klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing’ (Pla03). In de volgende paragrafen wordt eerst een overzicht gegeven van de regels in diverse landen, en vervolgens worden enkele vragen gesteld bij de Nederlandse regelgeving.

4.1 Regelgeving in andere landen

De regelgeving voor IVF en PGD/PGS loopt per land sterk uiteen (Gun01, Bra02, Hen04). Er zijn landen zonder regelgeving, landen met beperkende voorwaarden, en landen met een volledig verbod.

In de Verenigde Staten zijn er geen beperkingen; PGS wordt in het kader van IVF commercieel aangeboden. Ook in Japan is er geen wettelijke regelgeving (Tak04). In de meeste Europese landen is PGD/PGS wel aan regels gebonden. In Frankrijk is PGD voor ernstige condities toegestaan (Viv00). Een centrale commissie heeft daartoe aan drie centra een vergunning verleend (Men04). HLA-typering is toegestaan in geval van een levensbedreigende erfelijke aandoening bij een eerdergeboren kind (Ste05b). In het Verenigd Koninkrijk heeft de Human Fertilisation and Embryology Authority PGD van ernstige ziektes toegestaan, evenals PGS en onder bepaalde voorwaarden HLA-typering (Hfe01, Hfe04). In Duitsland is PGD/PGS verboden, evenals andere procedures met embryo's die

niet aan die embryo's ten goede komen; PGD van poollichaampjes (zie bijlage C) is wel toegestaan (Gun01, Sch03). Een meerderheid in de Duitse Nationale Ethikrat heeft zich uitgesproken voor toelating van PGD (Eth03). In Oostenrijk is PGD niet toegestaan. Een verbod op PGD impliceert niet dat PGS verboden is; in Oostenrijk bijvoorbeeld is beoordeling en behandeling van embryo's *in vitro* toegestaan als dat nodig is om een zwangerschap tot stand te brengen (Gun01). In België is geen regelgeving ten aanzien van PGD/PGS. In Noorwegen was PGD slechts toegestaan voor ernstige X-chromosomale aandoeningen, nu ook voor bijzonder omstandigheden (zoals HLA-typering). In Denemarken is PGD toegestaan; de procedures moeten zijn goedgekeurd door een centrale commissie. De minister van volksgezondheid kan toestemming geven voor een HLA-typering. In Zweden is PGD toegestaan. In Italië is PGD/PGS verboden; de wetgeving maakt in de praktijk IVF moeilijk uitvoerbaar (Tur04). In sommige niet-Europese landen weerspiegelt de wetgeving de opvatting dat een embryo *in vitro* minder beschermwaardig is dan een foetus: terwijl abortus verboden is, is PGD toegestaan (Haz99, Luc01).

Ten aanzien van geslachtskeuze is door de Raad van Europa in het verdrag van Oviedo opgenomen dat kunstmatige voortplantingstechnieken met die keuze als doel verboden zijn (artikel 14; RvE97). In de in 2.2.10 genoemde situaties waarin door een bijkomende bevinding het geslacht bekend is geworden, is de voortplantingstechniek niet uitgevoerd met die keuze als doel.

4.2 Nederland

In Nederland is de Embryowet het regelend kader voor handelingen met embryo's *in vitro* (Emb02). Die wet stelt eisen aan onderzoek van embryo's, al dan niet met een wetenschappelijk doel, bevat een aantal verboden, en geeft regels inzake informatie en toestemming. Ook andere wetten verdienen in verband met PGD en PGS vermelding, zoals de Wet op bijzondere medische verrichtingen, de Wet afbreking zwangerschap, de Wet op de geneeskundige behandelings-overeenkomst (WGBO), en de Wet bevolkingsonderzoek (WBO).

De Embryowet omschrijft een embryo als een cel of een samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens. Opgemerkt is dat aldus embryo's met afwijkingen die niet met het leven verenigbaar zijn niet onder de wet vallen en dat aanpassing van de wet daarom gewenst is (Wer01, Dut03).

Handelingen met embryo's (en geslachtscellen) met geslachtskeuze als oogmerk is volgens de embryowet slechts toegestaan ter voorkoming van ernstige geslachtsgebonden afwijkingen. Een bijzondere situatie ontstaat als het geslacht

al bekend is door diagnostiek van die afwijkingen of door screening op numerieke afwijkingen. Zoals uiteengezet in 2.2.10, acht de commissie in die situatie geslachtskeuze niet bij voorbaat onaanvaardbaar, mits er géén aanvullende handelingen behoeven te worden verricht. Het lijkt erop dat de Embryowet daartoe ruimte laat (artikel 26 van die wet verbiedt handelingen met geslachtskeuze als oogmerk; in de bedoelde situatie worden daartoe geen handelingen verricht).

Een vraag is of de selectie van embryo's op geslacht gezien kan worden als discriminerend voor personen van een bepaald geslacht. Hoewel geslachtskeuze niet inherent seksistisch of anderszins instrumentaliserend is, is geslachtsbepaling in de internationale praktijk eenzijdig gebaseerd op de wens een zoon te krijgen. Overigens is betwijfeld of additionele selecties op geslacht en op dragerschap van recessieve aandoeningen als daartoe geen aanvullende handelingen nodig zijn (zie 2.2.10 en 2.2.4), wel wettelijke regeling behoeven. Problemen zouden in die situatie op bevredigende wijze opgelost kunnen worden in de arts-patiëntrelatie (Dut03).

Ten aanzien van de in 2.2.10 besproken niet-medische redenen voor onderzoek van embryo's *in vitro* zijn geen verdere bepalingen in de wet opgenomen. Wel zijn er beperkingen mogelijk aan de hand van het protocol dat moet worden opgesteld (op grond van planningsbesluiten) door instellingen waar handelingen met embryo's plaatsvinden. De basis voor de planningsbesluiten waarin de regels voor het verlenen van een vergunning voor het uitvoeren van bepaalde medische verrichtingen zijn vastgelegd is de Wet op bijzondere medische verrichtingen.

De keuze voor PGD is wettelijk beperkt tot situaties waarin er een sterk verhoogd risico is op een ernstige aandoening. Zoals vermeld in 2.2.3, zijn er sterke argumenten om geen lijst van die aandoeningen op te stellen.

In het planningsbesluit *Regeling klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing* (Pla03) is HLA-typering als reden voor PGD uitgesloten. In geval van een levensbedreigende aandoening bij een kind zou die selectie het mogelijk maken om het navelstrengbloed van een toekomstig broertje of zusje voor een stamceltransplantatie te gebruiken. Een grond om die typering te verbieden kan zijn dat er instrumenteel gebruik gemaakt zou worden van dat toekomstige kind. Zoals uiteengezet in 2.2.9, is de commissie van oordeel dat, gezien het zwaarwegende belang van het aangedane kind en de waarschijnlijk geringe belasting van het toekomstige kind, deze typering onder bepaalde voorwaarden verantwoord kan zijn. Het toekomstige kind dient niet slechts gewenst te zijn vanwege het donorschap, en er moet zorgvuldige counseling plaatsvinden. Het planningsbesluit heeft op dit punt aanvulling. De commissie acht hier het

onderscheid tussen erfelijke en andere levensbedreigende ziektes niet essentieel (hoewel in het eerste geval al vanwege de ziekte voor PGD kan zijn gekozen).

Volgens het planningsbesluit is PGD als bijzondere medische verrichting toegestaan in een daartoe aangewezen centrum (Academisch Ziekenhuis Maas-tricht). Daarmee is een periode afgesloten waarin PGD een experimentele status had. Het planningsbesluit laat ruimte een tweede centrum aan te wijzen. De commissie adviseert die mogelijkheid open te laten (zie 2.3).

Over handelingen met embryo's *in vitro* zijn voorts uitspraken gedaan in de Wet afbreking zwangerschap. Het verhinderen van innesteling van een embryo geldt niet als het afbreken van zwangerschap; omdat PGD en PGS al voor die innesteling plaatsvinden zijn hier de verdere bepalingen in deze wet niet relevant.

Voor de PGD en PGS geldt, evenals voor IVF, dat zorgvuldige voorlichting en het verkrijgen van schriftelijk bevestigde toestemming vereist zijn (zie 2.2.3-5, 2.2.9-10 en 3.3). Dit ligt in het verlengde van de WGBO die hiertoe in algemene termen aanwijzingen geeft. In het planningsbesluit over in-vitrofertilisatie worden met name genoemd de bestemming en bewaartermijn van embryo's die na de behandeling overblijven (Pla98). Indien uit onderzoek zou blijken dat PGS voor paren waarbij IVF wordt verricht een veilig en betrouwbaar alternatief is voor prenatale screening, zou de verplichting om patiënten te informeren zich gaan uitstrekken tot informatie over deze mogelijkheid.

De vraag of PGS onder de WBO zou vallen, is ontkennend te beantwoorden op grond van twee argumenten. Ten eerste beperkt de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek zich tot personen, terwijl het bij PGS gaat om onderzoek van embryo's. Daarnaast zou PGS gezien kunnen worden als een medische procedure die wordt uitgevoerd naar aanleiding van een klacht, namelijk verminderde vruchtbaarheid. Indien PGS zou worden verricht als alternatief voor prenatale screening, is alleen het eerste argument van toepassing.

Literatuur

-
- Alb02 Alberts B, Johnson A, Lewis L, e.a. Molecular biology of the cell. Garland Science, 2002.
- Alm96 Almeida PA, Bolton VN. The relationship between chromosomal abnormality in the human preimplantation embryo and development in vitro. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8: 235-41.
- Alm05 Almeida VM, Costa PM, Moreira P, e.a. Birth of two healthy females after preimplantation genetic diagnosis for familial amyloidotic neuropathy. *RBM Online* 2005; 10: 641-4.
- Ame99 American Academy of Pediatrics. Cord blood banking for potential future transplantation: subject review. *Pediatrics* 1999; 104: 116-118.
- Arr90 Arras JD. AIDS and reproductive decisions: having children in fear and trembling. *The Milbank Quarterly* 1990; 68: 353-82.
- Asr01 ASRM. Preimplantation genetic diagnosis. A practice committee report. American Society for Reproductive Medicine, June 2001: 1-4.
- Baa04 Baart EB, Van Opstal D, Los FJ, e.a. Fluorescence in situ hybridization analysis of two blastomeres from day 3 frozen-thawed embryos followed by analysis of the remaining embryo on day 5. *Hum Reprod* 2004; 19: 685-93. Baa05 Baart EB, Martini E, van den Berg I, e.a. Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2005 Sep 9; [Epub ahead of print]
- Bal04 Balaban B, Yakin K, Urman B, e.a. Pronuclear morphology predicts embryo development and chromosome constitution. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 695-700.
- Bea01 Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press, 2001.
- Ben04 Benito AI, Diaz MA, Gonzalez-Vicent M, e.a. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 675-90.
-

- Bol04 Bolt LLE, Buijsen MAJM, Hunfeld JAM. Morele contra-indicaties voor ouderschap? Een psychologisch, ethisch en juridisch onderzoek naar de selectie van hulpvragers voor een IVF-behandeling. Damon, 2004.
- Bor05 Borges EJ, Rossi LM, Farah L, e.a. The impact of pronuclear orientation to select chromosomally normal embryos. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22: 107-14.
- Bot98 Botkin JR. Ethical issues and practical problems in preimplantation genetic diagnosis. *J Law Med Ethics* 1998; 26: 17-28.
- Bou73 Boue JG, Boue A, Lazar P, Gueguen S. Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1973 ; 116: 806-12
- Bra98 Braude PR, De Wert GM, Evers-Kiebooms G, e.a. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn* 1998; 18: 1422-6.
- Bra02 Braude P, Pickering S, Flinter F, Ogilvie CM. Preimplantation genetic diagnosis. *Nature Rev Genet* 2002; 3: 941-53.
- Bra03 Braat DDM, Schönbeck Y, Kremer JAM. Meerlingzwangerschappen; epidemiologie en beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147:1952-5.
- Bre02 Breuning MH, Tibben A. De keuze aan de ouders. *Medisch Contact* 2003: 1780-2.
- Bri99 Brigham S A, Conlon C, Farquharson R G. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868-71.
- Bru03 PGD symposium, Brussel 5/6 december 2003.
- CBO03 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Modelreglement Embryowet. CBO 2003.
- CBS03 www.cbs.nl/nl/publicaties/artikelen/algemeen/webmagazine/artikelen/2003/1314k.htm
- Cla02 Clayton M. Individual autonomy and genetic choice. In: Burley J, Harris J, Eds. *A companion to genethics*. Blackwell Publishers. Malden, Oxford 2002.
- Cli97 Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387-9.
- Cob02 Cobben JM, Bröcker-Vriends AHJT, Leschot NJ. Prenatale diagnostiek naar erfelijke aanleg voor mamma/ovariumcarcinoom – een standpunt bepaling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1461-5.
- Con87 Congregation for the doctrine of faith. Instruction on respect for human life in its origin and on the dignity of human procreation. Congregation for the doctrine of faith. Vaticaanstad, 1987.
- Coo04 Coonen E, Derhaag JG, Dumoulin JC, e.a. Anaphase lagging mainly explains chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 2004; 19: 316-24
- Daa01 Daar AS, al Khitamy AB. Bioethics for clinicians: 21. Islamic bioethics. *CMAJ*. 2001; 164: 60-3.
- Dav97 Davis DS. Genetic dilemmas and the child's right to an open future. *Hastings Center Report* 1997; 27: 7-15.
- Deb03 DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156-60.
- Del97 Delhanty JD. Chromosome analysis by FISH in human preimplantation genetics. *Hum Reprod* 1997; 12: 153-5.
-

- Del02 Delhanty JD, Wells D. Preimplantation genetic diagnosis: an alternative to prenatal diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2: 395-9.
- Die04 De Die-Smulders CEM, Land JA, Dreesen JCFM e.a. Resultaten van 10 jaar preimplantatiegenetische diagnostiek in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2491-6.
- Don04 Dondorp W. Vergoeding van IVF: alleen als het echt nodig is? *Filosofie & Praktijk* 2004; 25: 14-27.
- Dru04 Drusedau M, Dreesen JC, De Die-Smulders C, e.a. Preimplantation genetic diagnosis of spinocerebellar ataxia 3 by (CAG)(n) repeat detection. *Mol Hum Reprod*. 2004; 10: 71-5.
- Dut03 Dute JCJ. Toepassing van de genetica in het kader van wetenschappelijk onderzoek. In: *Toepassing van de genetica in de gezondheidszorg*. ZonMW, Den Haag 2003.
- Dwo83 Dworkin R. *Life's Dominion*. London: Harper Collins, 1995.
- Edi04 Editorial Lancet. Preimplantation genetic diagnosis – for or against humanity? *Lancet* 2004; 364: 1729-30.
- Ego02 Egozcue J. Preimplantation social sexing: a problem of proportionality and decision making. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 440-2.
- Emb02 Embryowet. Wet van 20 juni 2002, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's. *Staatsblad* 2002,338.
- Emi05 Emiliani S, Delbaere A, Devreker F, Englert Y. Embryo-maternal interaction factors regulating implantation process. *RBMOnline* 2005; 10: 527-540.
- ESH02 ESHRE preimplantation genetic diagnosis consortium. Data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002; 17: 233-46.
- ESH03 ESHRE Task Force on Ethics and Law. 6. Ethical issues related to multiple pregnancies in medically assisted procreation. *Hum Reprod*. 2003; 18: 1976-9.
- ESH05a Harper JC, Boelaert K, Geraedts J, e.a. ESHRE PGD Consortium data collection V: Cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003. *Hum Reprod*. 2005 Sep 19; [Epub ahead of print]
- ESH05b Thornhill AR, De Die-Smulders CE, Geraedts JP, e.a. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)' *Hum Reprod* 2005; 20: 35-48.
- Eth03 http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/pdf/Stellungnahme_Genetische_Diagnostik.pdf
- Fau99 Fauser BCJM, Devroey P, Yen SSC, e.a. Minimal ovarian stimulation of IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 1999; 14: 2681-86.
- Fau02 Fauser BCJM. Publicatie van de resultaten van alle Nederlandse centra voor in-vitrofertilisatie : een belangrijke stap naar verbetering van de doelmatigheid van de behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 2335-8.
- Fau04 Fauser BCJM, Macklon NS. Medical approaches to ovarian stimulation of infertility. In: Strauss J, Barbieri R. *Yen and Yaffe's reproductive endocrinology*. 5th ed. Saunders, 2004.
- Fau05 Fauser BCJM, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; 365: 1807-16.
- Fin00 Findlay I. Pre-implantation genetic diagnosis. *Br Med Bull* 2000; 56: 672-90.
-

- Fin01 Findlay I, Matthews PL, Mulcahy BK, Mitchelson K. Using MF-PCR to diagnose multiple defects from single cells: implications for PGD. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183 Suppl 1: S5-S12.
- Gal01 Galjaard, H., De 'maakbare' mens, Afscheidscollege 7 mei 2001. Rotterdam.
- Gar96 Gardner R, Sutherland G. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, Oxford, 1996.
- Geb02 Geber S, Sales L, Sampaio MA. Laboratory techniques for human embryos. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 211-218.
- Gen03 Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, e.a. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003; 299: 405-8.
- Ger00 Geraedts J, Handyside A, Harper J, e.a. ESHRE preimplantation genetic diagnosis (PGD) consortium: data collection II (May 2000). *Hum Reprod* 2000; 15: 2673-83.
- Ger01 Geraedts JP, Harper J, Braude P, e.a. Preimplantation genetic diagnosis (PGD), a collaborative activity of clinical genetic departments and IVF centres. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1086-92.
- Gia97 Gianaroli L, Magli MC, Munne S, e.a. Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy? *Hum.Reprod* 12: 1762-1767, 1997.
- Gia99 Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil.Steril* 72: 837-844, 1999.
- Gir03 Girardet A, Hammah S, Anahory T, e.a. First preimplantation genetic diagnosis of hereditary retinoblastoma using informative microsatellite markers. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 111-6.
- Gor05 Gordts S, Campo R, Puttemans P, e.a. Belgian legislation and the effect of elective single embryo transfer on IVF outcome. *RBM Online* 2005; 10: 436-41.
- Gun01 Gunning J. Regulating assisted reproduction technologies. *Med Law* 2001; 20: 425-33.
- GR89 Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Den Haag, Publicatienr. 1989/31.
- GR95 Gezondheidsraad. Geslachtskeuze om niet-medische redenen. Den Haag, Publikatienr. 1995/11.
- GR94 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag, Publikatienr. 1994/22.
- GR97 Gezondheidsraad. Het planningsbesluit IVF. Rijswijk, Publikatienr. 1997/03.
- GR98b Gezondheidsraad. IVF: afrondende advisering. Den Haag, Publicatienr. 1998/08.
- GR01a Gezondheidsraad. Celkerntransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA. Den Haag, Publicatienr. 2001/07.
- GR01b Gezondheidsraad. Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag, Publicatienr. 2001/11.
- GR01c Gezondheidsraad. Cochleaire implantatie bij kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/21.
- GR02 Stamcellen voor weefselherstel. Onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag, Publicatienr. 2002/09.
- GR03 Centrum voor Ethiek en Gezondheid. Handelingen met geslachtscellen en embryo's. In: Signalering ethiek en gezondheid 2003, Zoetermeer 2003.
- Gro02 Gross M. Green light for selected baby. *Curr Biol* 2002; 12: R193.
-

- Han90 Handyside AH, Kontagianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-70.
- Han02a Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Eng J Med* 2002; 346: 725-30.
- Han02b Hanson C, Hamberger L, Janson PO. Is any form of gender selection ethical? *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 431-2.
- Han02c Hansotia MD. Family balancing by preimplantation genetic diagnosis in India. *Hum Reprod* 2002; 17: 2778-9.
- Har94 Harper JC, Handyside AH. The current status of preimplantation diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 4: 143-9.
- Har98 Harris J. Rights and Reproductive Choice. In: Harris J, Holm S (eds.). *The Future of Human Reproduction*. Oxford: Clarendon Press, 1998, 5-37.
- Har02a Harper JC, Bui TH. Pre-implantation genetic diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 659-70.
- Har02b Harper JC, Wells D, Piyamongkol W, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders: experience with five single gene disorders. *Prenat Diagn* 2002; 22: 525-33
- Has01 Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nature Genet Rev* 2001; 2: 280-91.
- Hav98 Have HAMJ ten, Meulen RHJ ter, Leeuwen E van. *Medische ethiek*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
- Haz99 el-Hazmi MA. Potential usefulness of preimplantation genetic diagnosis in the control and prevention of genetic diseases. *East Mediterr Health J* 1999; 5: 1134-9.
- Hej04 He J, McDermott DA, Song Y, e.a. Preimplantation genetic diagnosis of human congenital heart malformation and Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 126A(1): 93-8.
- Hel02 Hellani A, Lauge A, Ozand P, e.a. Pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for Ataxia Telangiectasia. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 785-8.
- Hel04a Hellani A, Aqueel A, Jaroudi K, e.a. Pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for Sanjad-Sakati syndrome. *Prenat Diagn* 2004; 24: 302-6.
- Hel04b Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2004; 328: 261.
- Hen04 Hennen L, Sauter A. Präimplantationsdiagnostik. Praxis und rechtliche Regulierung in sieben ausgewählten Ländern. *TAB Arbeitsberichte*, 2004. <http://www.tab.fzk.de/de/arbeitsberichte.htm>
- Hfe01 Human Fertilisation and Embryology Authority Executive. Opinion on ethical issues in the creation and selection of preimplantation embryos to produce tissue donors. 2001.
- Hfe04 Human Fertilisation and Embryology Authority Executive. Report of the preimplantation tissue typing policy review. <http://www.hfea.gov.uk/AboutHFEA/HFEAPolicy/Preimplantationtissuetyping>
- Hoe03 Hoedemakers RHMV. *Humane Biotechnologie*. Wetenschappelijk Instituut voor het CDA, 2003.

- Hug00 Hughes TR, Roberts CJ, Dai H, e.a. Widespread aneuploidy revealed by DNA microarray expression profiling. *Nat Genet* 2000; 25: 333-7.
- Hui04 Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, e.a. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004; 64: 297-322.
- Hun03 Hunault CC, Eijkemans MJC, Pieters MHEC, e.a. A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 77: 725-32.
- Jam94 Jamieson ME, Coutts JR, Connor JM. The chromosome constitution of human preimplantation embryos fertilized in vitro. *Hum Reprod* 1994; 9: 709-15.
- Jer03 Jericho H, Wilton L, Gook DA, Edgar DH. A modified cryopreservation method increases the survival of human biopsied cleavage stage embryos. *Hum Reprod* 2003; 18: 568-71.
- Kah00 Kahraman S, Bahce M, Samli H, e.a. Healthy births and ongoing pregnancies obtained by preimplantation genetic diagnosis in patients with advanced maternal age and recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 15: 2003-2007, 2000.
- Kah04 Kahraman S, Benkhalifa M, Donmez E, e.a. The results of aneuploidy screening in 276 couples undergoing assisted reproductive techniques. *Prenat Diagn* 2004; 24: 307-11.
- Kan85 Kant I. *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*. 1785. Stuttgart: Reclam, 1972.
- Kat05 Katz-Jaffe MG, Trounson AO, Cram DS. Chromosome 21 mosaic human preimplantation embryos predominantly arise from diploid conceptions. *Fertil Steril* 2005; 84: 634-43.
- Kea92 Kearney W, Caplan AL. Parity for donation of bone marrow: ethical and policy considerations. In: Blank RH, Bonnicksen AL, eds., *Emerging issues in biomedical policy. An annual review. Vol.1. Genetic and reproductive technologies*. New York: Columbia University Press, 1992. 262-285.
- Kin03 King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-6.
- KNAW04 Summary of the discussion on prenatal testing on normal characteristics. In: *Prenatal testing New developments and ethical dilemmas*, Galjaard H and Noor LHW; editors, KNAW 2004, Amsterdam.
- Kou00 Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, e.a. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*. 2000; 15: 1819-25.
- Kre02 Kremer JAM, Beekhuizen W, Bots RSGM e.a. Resultaten van in-vitrofertilisatie in Nederland, 1996-2000. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 2358-623.
- Kul01 Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, e.a. Preembryonic diagnosis for sickle cell disease. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183 Suppl 1: S19-22. 3:
- Kul02 Kuliev A, Verlinsky Y. Current features of preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 294-9.
- Kul03a Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Verlinsky Y. Chromosomal abnormalities in a series of 6733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 54-9.
- Kul03b Kuliev A, Verlinsky Y. The role of preimplantation genetic diagnosis in women of advanced reproductive age. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003; 15: 233-8.
-

- Kul05 Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, e.a. Preimplantation diagnosis and HLA typing for haemoglobin disorders. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 362-70.
- Lav02 Lavery SA, Aurell R, Turner C, e.a. Preimplantation genetic diagnosis: patients' experiences and attitudes. *Hum Reprod* 2002; 17: 2464-7.
- Lei05 Leib JR, Gollust SE, Hull SC, Wilfond BS. Carrier screening panels for Ashkenazi Jews: is more better? *Genet Med* 2005; 7: 185-90.
- Les02 Lessey BA. Adhesion molecules and implantation. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 101-12.
- Lig04 Ligtenberg L. Mensenwensen. Over kindervensen en embryoselectie. VSOP, 2004. <http://www.vsop.nl/pdf/VERSLAGpgd.pdf>
- Lju96 Ljung RC. Prenatal diagnosis of haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 243-57.
- Los04 Los FJ, van Opstal D, van den Berg C. The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 79-94.
- Luc01 Lucena C, Lucena E, Gil LAL. Methods in preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Biomed Online* 2001; 2: 20-31.
- Mac02 Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 333-43.
- Mac03a Macklon NS, Fauser BCJM. Terugplaatsing van slechts één embryo bij in-vitrofertilisatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1301-4.
- Mac03b Macklon NS, Fauser BCJM. Mild stimulation in in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:105-11.
- Mag04 Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, e.a. The combination of polar body and embryo biopsy does not affect embryo viability. *Hum Reprod* 2004; 19: 1163-9.
- Mah03 Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, e.a. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003; 40: 62-4.
- Mal02 Malmgren H, Sahlen S, Inzunza J, e.a. Single cell CGH analysis reveals a high degree of mosaicism in human embryos from patients with balanced structural chromosome aberrations. *Mol Hum Reprod*. 2002; 8: 502-10.
- Mas04 Mastenbroek S, Engel C, Van Echten-Arends J, e.a. Preimplantatiegenetische screening op numerieke chromosoomafwijkingen bij embryo's van vrouwen van 35 jaar en ouder: de eerste resultaten in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2486-90.
- Men04 Menezo YJ, Frydman R, Frydman N. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) in France. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 7-9.
- Meij01 Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, e.a. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159-64.
- Mol03 Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, e.a. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361: 309-10.
- Mon04a Montag M, van der Ven K, Dorn C, van der Ven H. Outcome of laser-assisted polar body biopsy and aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 425-9.
-

- Mon04b Montfoort AP van, Dumoulin JC, Land JA, e.a. Elective single embryo transfer (eSET) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles. *Hum Reprod* 2004; [Epub ahead of print]
- Mor02 Mori T, Watanabe H. Ethical considerations on indications for gender selection in Japan. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 420-5.
- Mou04 Moutou C, Gardes N, Viville S. New tools for preimplantation genetic diagnosis of Huntington's disease and their clinical applications. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 1007-14.
- Mun93 Munne S, Lee A, Rosenwaks Z, e.a. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1993; 8: 2185-91.
- Mun98 Munne S, Scott R, Sable D, Cohen J. First pregnancies after preconception diagnosis of translocators of maternal origin. *Fertil Steril* 1998; 69: 675-81.
- Mun99 Munne S, Magli C, Cohen J, e.a. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 14: 2191-2199, 1999.
- Mun00 Munne S, Sepulveda S, Balmaceda J, e.a. Selection of the most common chromosome abnormalities in oocytes prior to ICSI. *Prenat Diagn* 2000; 20: 582-6.
- Mun02a Munne S. Preimplantation genetic diagnosis of numerical and structural chromosome abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 183-96.
- Mun02b Munne S, Wells D. Preimplantation genetic diagnosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 239-44.
- Mun03 Munne S, Sandalinas M, Escudero T, e.a. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod.Biomed.Online*. 7 : 91-97, 2003.
- Mun04 Munk, M. Kinderwens met het oog op weefsel donatie, een ethische reflectie. *Filosofie & praktijk : praktische problemen in filosofisch perspectief* 2004; 25 nr. 1: 28-37.
- Mun05 Munne S, Chen S, Fischer J, e.a. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 84: 331-5.
- Nav94 Navot D, Drews MR, Bergh PA, e.a. Age related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994; 61: 97-101.
- Nyg01 Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2001; 16: 2459-71.
- Oba01 Obasaju M, Kadam A, Biancardi T, e.a. Pregnancies from single normal embryo transfer in women older than 40 years. *Reprod Biomed Online* 2: 98-101, 2001.
- ONe02 O'Neill O. *Autonomy and Trust in Bioethics. The Gifford Lectures.* Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- Pal94 Palomba ML, Monni G, Lai R, e.a. Psychological implications and acceptability of preimplantation diagnosis. *Hum Reprod* 1994; 9: 360-362.
- Pan02 Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolau D, e.a. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD 003357.
- Peh03 Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, e.a. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. *Reprod Biomed Online*. 6: 232-237, 2003.
- Pel03 Pellestor F, Andreo B, Arnal F, e.a. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112: 195-203.
-

- Pen99 Pennings G. Measuring the welfare of the child: in search of the appropriate evaluation principle. *Hum Reprod* 1999; 14: 1145-50.
- Pen02 Pennings G, Schots R, Liebaers I. Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling. *Hum Reprod* 2002; 17: 534-8.
- Per91 Pergament E. Preimplantation diagnosis: a patient perspective. *Prenat Diagn* 1991; 11 : 493-500.
- Pic03 Pickering S, Polidoropoulos N, Caller J, e.a. Strategies and outcomes of the first 100 cycles of preimplantation genetic diagnosis at the Guy's and St. Thomas' Center. *Fertil Steril* 2003; 79: 81-90.
- Pla98 Planningsbesluit in-vitrofertilisatie. *Staatscourant* 1 april 1998; 95: 14.
- Pla03 Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering. *Staatscourant* 23 januari 2003; 16: 11.
- Pla05a Platteau P, Staessen C, Michiels A, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in women older than 37 years. *Fertil Steril* 2005; 84: 319-24.
- Pla05b Platteau P, Staessen C, Michiels A, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 83: 393-7.
- Puj03 Pujol A, Durban M, Benet J, e.a. Multiple aneuploidies in the oocytes of balanced translocation carriers: a preimplantation genetic diagnosis study using first polar body. *Reproduction* 2003; 126: 701-11.
- Rat6 Rathenau Instituut. Geslachtskeuze om niet-medische redenen. De mening van de Nederlandse bevolking. Rathenau Instituut, 1996.
- Rec02 Rechitsky S, Verlinsky O, Chistokhina A, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 148-55.
- Rec03 Rechitsky S, Verlinsky O, Kuliev A, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for familial dysautonomia. *Reprod Biomed Online*. 2003; 6: 488-93.
- Rei93 Reinders JS. De bescherming van het ongeboren leven. Morele en godsdienstige overwegingen bij het experimenteren met menselijke embryo's. Baarn: Ten Have b.v., 1993.
- Rob92 Robertson JA. Ethical and legal issues in preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 1992; 57: 1-11.
- Rob03 Robertson JA. Extending preimplantation genetic diagnosis : medical and non-medical uses. *Journal of Medical Ethics* 2003; 29: 213-216.
- Roe96 Roest J, Mous HV, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme. *Hum Reprod Update*. 1996; 2: 345-53.
- Roy01 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific Advisory Committee. Umbilical cord blood banking. Opinion Paper 2. October 2001.
- Rub03 Rubio C, Simon C, Vidal F, e.a. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 18: 182-188, 2003.
- RvE97 Raad van Europa. Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and
-

- Biomedicine. CETS No.: 164, Oviedo 1997. <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/164.htm>
- Sav01 Savulescu J. Procreative beneficence: why we should select the best children. *Bioethics* 2001; 15: 413-26.
- Sch97 Schenker JG. Infertility evaluation and treatment according to Jewish law. *Eur J Obstet Gynaecol* 1997; 71: 113-21.
- Sch00 Schenker JG. Women's reproductive health: monotheistic religious perspectives. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 77-86.
- Sch02 Schenker JG. Gender selection: cultural and religious perspectives. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 400-10.
- Sch03 Schreiber HL. The legal situation regarding assisted reproduction in Germany. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 8-12.
- Ser01 Serour GI, Dickens BM. Assisted reproduction developments in the Islamic world. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74: 187-93.
- Ser02 Sermon K, De Rijcke M, Lissens W, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 591-8.
- Ser04 Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004; 363: 1633-41.
- She05 Shenfield F, Pennings G, Cohen J, e.a. Taskforce 9: the application of preimplantation genetic diagnosis for human leukocyte antigen typing of embryos. *Hum Reprod* 2005; 20: 845-7.
- Sil03 Silber S, Escudero T, Lenahan K, e.a. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2003; 79: 30-8.
- Sim05 Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for Heritable Neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 87-90.
- Smm02 SMM, the Norwegian Centre for Health Technology Assessment, Report 3/2002 www.sintef.no/smm
- Sno97 Snowdon C, Green JM. Preimplantation diagnosis and other reproductive options: attitudes of male and female carriers of recessive disorders. *Hum Reprod* 1997; 12: 341-50.
- Spr02 Spriggs M, Savulescu J. 'Saviour siblings'. *J Med Ethics* 2002; 28: 289.
- Sta04 Staessen C, Platteau P, Van Assche E, e.a. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomised controlled trial. *Human Reprod* 2004; 19: 2849-58.
- Ste02a Steinbock B. Preimplantation genetic diagnosis and embryo selection. In: Burley J, Harris J, Eds. *A companion to genetics*. Blackwell Publishers. Malden, Oxford 2002.
- Ste02b Steinbock B. Sex selection: not obviously wrong. *Hastings Cent Rep* 2002; 32: 23-8.
- Ste02c Steekelenburg M van, van Weel-Sipman MH, Zwinderman AH, e.a. Tegenwoordig gunstige prognose na HL-identieke beenmergtransplantatie bij kinderen met verworven ernstige aplastische anemie; evaluatie van 30 jaar beenmergtransplantaties in het Leids Universitair Medisch Centrum. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002; 146: 1542-6.
-

- Ste05a Steffann J, Frydman N, Gigarel N, e.a. Analysis of mtDNA variant segregation during early human embryonic development: a tool for successful NARP preimplantation diagnosis. *J Med Genet* 2005; [Epub ahead of print]
- Ste05b Steffann J, Frydman N, Bulet P, e.a. [Extending preimplantation genetic diagnosis to HLA typing: the Paris experience.] *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 824-7.
- Str84 Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:140-6.
- Str02 Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, e.a. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461-5.
- Tak04 Takeshita N, Kubo H. Regulating preimplantation genetic diagnosis--how to control PGD. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 19-25.
- Tap01 Tapia-Paez I, Kost-Alimova M, Hu P, e.a. The position of t(11;22)(q23;q11) constitutional translocation breakpoint is conserved among its carriers. *Hum Genet* 2001; 109: 167-77.
- Tem04 Tempest HG, Griffin DK. The relationship between male infertility and increased levels of sperm disomy. *Cytogenet Genome Res* 2004; 107: 83-94.
- Tho02 Thornhill AR, Snow K. Molecular diagnostics in preimplantation genetic diagnosis. *J Mol Diagn* 2002; 4: 11-29.
- Thu04 Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, e.a. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004; 351: 2392-402.
- TK03 Tweede Kamer. Vaststelling van de begrotingsstaat van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 2004. Tweede Kamer 28-1992 – 30-2126. SDU, Den Haag 2003.
- Tur04 Turone F. New law forces Italian couple with genetic disease to implant all their IVF embryos. *Br Med J* 2004; 328: 1334.
- Ven01 Venn A, Hemminki E, Watson L, e.a. Mortality in a cohort of IVF patients. *Hum Reprod.* 2001; 16: 2691-6.
- Ver99 Verlinsky Y, Evsikov S. A simplified and efficient method for obtaining metaphase chromosomes from individual human blastomeres. *Fertil Steril* 1999; 72: 1127-33.
- Ver01a Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, e.a. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 3130-3.
- Ver01b Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, e.a. Preimplantation testing for phenylketonuria. *Fertil Steril.* 2001; 76: 346-9.
- Ver02a Verlinsky Y, Cieslak J, Kuliev A. Preimplantation FISH diagnosis of aneuploidies. *Methods Mol Biol* 2002; 204: 259-73.
- Ver02b Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for diseases with genetic predisposition and nondisease testing. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2: 509-13.
- Ver02c Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, e.a. Preimplantation diagnosis for early-onset Alzheimer disease caused by V717L mutation. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1018-21.
- Ver03a Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, e.a. Preimplantation diagnosis for sonic hedgehog mutation causing familial holoprosencephaly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1449-54.
-

- Ver03b Verlinsky Y, Rechitsky S, Ozen S, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for the Kell genotype. *Fertil Steril*. 2003; 80: 1047-51.
- Ver04 Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, e.a. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 302-3.
- Viv00 Vivile S. Preimplantation genetic diagnosis, finally a reality in France. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 873-4.
- Vog96 Vogel F, Motulsky AG. Chromosome aberrations and spontaneous miscarriage. In: *Human Genetics*, 3rd edition, Springer-Verlag New York, 1996, pp.76-80.
- Vos01 Vos A de, Steirteghem A van. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 2001; 21: 767-80.
- Vou99 Voullaire L, Wilton L, Slater H, Williamson R. Detection of aneuploidy in single cells using comparative genomic hybridization. *Prenat Diagn* 1999; 19: 846-51.
- Vou02 Voullaire L, Wilton L, McBain J, e.a. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 1035-41.
- War64 Warburton D, Fraser C. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964; 16: 1-27.
- War85 Warren MA. Gendercide. The implications of sex selection. Rowan & Allanhead, New Jersey 1985.
- Wel01 Wells D, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis: applications for molecular medicine. *Trends Mol Med* 2001; 7: 23-30.
- Wel02 Wells D, Escudero T, Levy B, e.a. First clinical application of comparative genomic hybridization and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertil Steril*. 2002; 78: 543-9.
- Wer99 Wert G de. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. Amsterdam: Thela Thesis, 1999.
- Wer03a Werlin L, Rodi I, DeCherney A, e.a. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology. *Fertil.Steril* 80: 467-468, 2003.
- Wer03b Wert G de. HLA-typing in het kader van preïmplantatiegenetische diagnostiek: de ethiek van 'kinderen voor kinderen'. *Infertiliteit, gynaecologie en obstetrie anno 2003. Proceedings, Rotterdam 2003*. Pp. 158-70.
- Wer05 de Wert G. Preimplantation genetic diagnosis: the ethics of intermediate cases. *Hum Reprod* 2005; [Epub ahead of print]
- Wil99 Willadsen S, Levron J, Munne S, e.a. Rapid visualization of metaphase chromosomes in single human blastomeres after fusion with in-vitro matured bovine eggs. *Hum Reprod* 1999; 14: 470-5.
- Wil01 Wilton L, Williamson R, McBain J, e.a. Birth of a healthy infant after preimplantation confirmation of euploidy by comparative genomic hybridization. *N Engl J Med* 2001; 345: 1537-41.
- Wil02 Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review. *Prenat Diagn* 2002; 22: 512-8.
-

- Wil03 Wilton L, Voullaire L, Sargeant P, e.a. Preimplantation aneuploidy screening using comparative genomic hybridization or fluorescence in situ hybridization of embryos from patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2003; 80: 860-8.
- Wil05 Wilton L. Preimplantation genetic diagnosis and chromosome analysis of blastomeres using comparative genomic hybridization. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 33-41.
- Wpd00 Werkgroep Prenatale Diagnostiek. Jaarverslag Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de NVOG en de VKGN over 1999, 2000, 2001.

A Adviesaanvraag

B Commissie

C Methodiek

D Informatie over PGD in het Academisch Centrum Maastricht

Bijlagen

Adviesaanvraag

Den Haag, 7 november 2003
Kenmerk IBE/E-2417401

Geachte heer Knottnerus,

Klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering betreffen een gebied dat sterk in ontwikkeling is. Begin jaren negentig zijn voor het eerst kinderen geboren na toepassing van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). PGD betreft het onderzoek bij de eicel of het embryo-in-vitro ten behoeve van diagnostiek van constitutionele en erfelijke aandoeningen. Inmiddels is het ook mogelijk pre-implantatie genetische screening (PGS) toe te passen. Deze vorm van screening wordt in Nederland alleen toegepast in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Het Centrum voor Ethiek en Gezondheid heeft in zijn signaleringsrapport 2003 aandacht besteed aan PGD en PGS. In deze signalering worden diverse ethische vragen opgeworpen die een nadere beleidsbepaling verlangen.

In de Regeling Klinische Genetica van januari 2003 is bepaald dat de capaciteit voor de uitvoering van PGD beperkt wordt tot één centrum, met de mogelijkheid dit uit te breiden tot een tweede centrum. Graag krijg ik van u antwoord op de vraag of voor een (kwalitatief en kwantitatief) voldoende aanbod van PGD een tweede centrum noodzakelijk is.

Gebleken is dat binnen de beroepsgroep vragen bestaan ten aanzien van de indicatiestelling voor PGD. Zoals aangegeven in genoemde Regeling is het uitgangspunt dat sprake moet zijn van een individueel risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening of ziekte. Ik verzoek u nader te adviseren omtrent de invulling van dit uitgangspunt op het gebied van de volgende vraagstukken:

additionele selectie op geslacht, additionele selectie op dragerschap van recessieve ziekten, selectie op late onset-ziekten, selectie op multifactoriële ziekten, multiplex genetic testing.

Om de vraag te kunnen beantwoorden of op termijn een reguliere toepassing van PGS wenselijk en aanvaardbaar kan worden geacht, heb ik een samenhangend overzicht nodig van de medische, ethische, gezondheidsrechtelijke en maatschappelijke overwegingen die relevant zijn voor besluitvorming over PGS. Ik zou u daarom willen verzoeken een dergelijk overzicht te maken en, mede aan de hand van onderstaande deelvragen, aanbevelingen te formuleren voor de eventuele reguliere toepassing van PGS.

Deelvragen:

- Wat (welke chromosomen) wordt bij PGS onderzocht en waarom?
- Hoe effectief en veilig is PGS? Leidt PGS tot een (aanzienlijke) verbetering van de succeskans per geplaatst embryo?
- Wat is de verwachte omvang van PGS (aantal keren verzocht/aangeboden per jaar)?
- Wat zijn de toepassingsgebieden van PGS, wat is de belangrijkste doelgroep?
- Welke algemene indicaties zouden moeten gelden voor PGS?
- Wat zijn de ethische en maatschappelijk relevante overwegingen bij de toepassing van PGS en kan deze vorm van diagnostiek wenselijk worden geacht? Zo ja, onder welke randvoorwaarden?
- Welke gezondheidsrechtelijke overwegingen zijn relevant voor de toepassing van PGS?
- Hoe is PGS in andere westerse landen geregeld?

Graag ontvang ik uw advies uiterlijk in december 2004.

Hoogachtend,
de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
drs Clémence Ross-van Dorp

Commissie

-
- prof. dr BCJM Fauser, hoogleraar voortplantingsgeneeskunde; Universitair Medisch Centrum Utrecht; *voorzitter*
 - dr LLE Bolt, ethicus; Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht, Afdeling Medische Ethiek en Filosofie, Erasmus MC, Rotterdam
 - prof. dr OF Brouwer, hoogleraar kinderneurologie; Universitair Medisch Centrum Groningen
 - dr JM Cobben, klinisch geneticus; Emma Kinderziekenhuis Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - mr drs LBJ Geldof van Doorn, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; *adviseur*
 - prof. dr JPM Geraedts, hoogleraar genetica en celbiologie, Universiteit Maastricht
 - drs RM den Hartog-van Ter Tholen, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; *adviseur*
 - dr GCML Page-Christiaens, gynaecologe; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr F van der Veen, hoogleraar voortplantingsgeneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr SM Weima, klinisch embryoloog; IVF-laboratorium Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr PA Bolhuis, Gezondheidsraad, Den Haag; *secretaris*
-

Secretariële ondersteuning: mw CJM Vianello-Roodbol.
Opmaak: J van Kan.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Methodiek

De diagnose van een genetische afwijking (of eigenschap) in een embryo vergt een combinatie van specialistische technieken, waarvoor gynaecologische, embryologische en genetische expertise vereist is. Ten eerste zal bevruchting van een eicel door middel van *in vitro* fertilisatie tot stand moeten komen. Vervolgens worden uit dit embryo één of twee cellen gebiopteerd. Met deze zeer geringe hoeveelheid cellulair materiaal wordt de beoogde genetische diagnostiek uitgevoerd. Indien deze analyse de gewenste genetische samenstelling laat zien, en de morfologische kenmerken van het embryo goed zijn, wordt het ingebracht in de baarmoeder in de hoop dat er innesteling en een doorgaande zwangerschap volgt. Deze vier stappen worden in deze bijlage nader toegelicht.

IVF Procedure

In vitro fertilisatie (IVF), ook wel ‘reageerbuis bevruchting’ genoemd, is het kunstmatig, in het laboratorium (*in vitro* is letterlijk ‘in glas’) bevruchten van een eicel en dit embryo vervolgens inbrengen in de baarmoeder (*in vivo*) om een zwangerschap te weeg te brengen. Deze procedure kent een betrekkelijk lage slaagkans; 15 tot 25 procent van de pogingen tot zwangerschap leidt tot een geboorte (per gestarte cyclus; GR98, Nyg01, Kre02). De IVF-behandeling vindt in de regel plaats in het centrum waar de PGD wordt uitgevoerd.

Door hormoonstimulatie worden meerdere eicellen bij de vrouw tot rijping gebracht. Onder lokale verdoving worden door middel van punctie 8 tot 15 eicellen verkregen uit de eierstokken, waarna *in vitro* bevruchting plaats vindt.

Bij PGD met behulp van PCR wordt de bevruchting vrijwel uitsluitend gedaan door middel van *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI), dat wil zeggen er wordt door middel van een injectienaald één spermacel in de eicel gebracht (Geb02). ICSI maakt de PGD betrouwbaarder omdat voorkomen wordt dat er restsperma om het embryo aanwezig is. DNA afkomstig van restsperma stoort bij genetische diagnostiek; het kan daardoor onduidelijk zijn of een gevonden genetische kenmerk van het embryo of van overtollige spermacellen afkomstig is.

De bevruchte embryo's worden in het laboratorium onderzocht. Het implanteren van embryo's met een goede morfologie verhoogt de kans op een doorgaande zwangerschap. In veel gevallen worden dan ook embryo's geselecteerd op morfologische kenmerken.

Als er meer embryo's met een goede morfologie zijn, kan cryopreservatie worden gedaan, dat wil zeggen onder bepaalde condities worden ingevroren. De embryo's blijven dan lange tijd levensvatbaar en kunnen eventueel later geïmplant worden.

Risico's

De IVF-procedure is niet zonder risico's. De hormoonstimulatie kan verschillende klachten en complicaties veroorzaken, zoals emotionele stress en buikpijn (Roe96). Ook het oogsten van eicellen is niet zonder risico (GR98). De ernstigste vorm van klachten is het ovariële hyperstimulatiesyndroom dat bij 0,7 procent van de vrouwen voorkomt (Roe96, Ven01). Naar schatting overlijdt in Nederland een vrouw per jaar aan de gevolgen van dit syndroom, en is er nog onzekerheid omtrent de gevolgen op lange termijn (Fau99, Fau02). Onderzoek naar de risico's wordt gecompliceerd doordat IVF vaker plaats vindt bij vrouwen met een relatief goede gezondheid (het zogenoemde healthy patient effect; Ven01). Voorts is van belang dat getracht wordt de procedure veiliger te maken, zoals door een mildere hormoonbehandeling waardoor de hyperstimulatie minder vaak tot problemen leidt (Mac03b, Hui04, Fau04).

In de wetenschappelijke literatuur wordt gediscussieerd over het risico van geboortegebreken na IVF (Mit02, Str02). Uit een analyse van 25 onderzoeken in de periode 1985-2002 blijkt dat risico verhoogd te zijn: het aantal afwijkingen is groter bij kinderen die na IVF zijn geboren (Hel04b). Onderzoekers in Australië vonden één of meer ernstige geboortefwijkingen na IVF bij ongeveer 9 procent van de kinderen, twee maal zo veel als in de controlegroep (Han02a). Het onder-

zoek is bekritiseerd omdat de lijst van aangeboren afwijkingen niet afzonderlijk is gegeven voor onderzoeks- en controlegroep en nauwelijks relevante aandoeningen bevat zoals heupluxatie. Niet betwijfeld wordt echter dat een deel van de afwijkingen ontstaat doordat na IVF een groter aantal meerlingen wordt geboren. Daarbij is de kans op een te laag geboortegewicht groot, zij het niet groter dan bij een meerlinggeboorte zonder kunstmatige voortplanting. Een laag geboortegewicht is in het algemeen geassocieerd met een hoger risico op afwijkingen. Daarom is bepleit om bij voorkeur één embryo per keer te plaatsen (Bra03, Hel04b, Gor05).

Ook bij eenlingen is echter na IVF het geboortegewicht significant lager, en het verhoogde risico op geboortegebreken zou dan ook voor een klein deel veroorzaakt kunnen zijn door factoren die met de kunstmatige voortplanting samenhangen (Kou00, Sch02).

Ook zijn verbanden gelegd tussen IVF en het optreden van bepaalde zeldzame aandoeningen, namelijk het Beckwith-Wiedemann syndroom (Mah03, Deb03) en een retinoblastoom (Mol03). Omdat het hierbij om zeer lage aantallen gaat, is de betekenis van deze verbanden nog onduidelijk.

Het is niet bekend welke rol de infertiliteit als zodanig speelt bij het ontstaan van afwijkingen en wat toegeschreven kan worden aan de procedure. De infertiliteit zou direct samen kunnen gaan met een grotere kans op geboortegebreken. De procedure zou door bijvoorbeeld de hormoonbehandeling die kans kunnen vergroten. Onderzoekers vermoeden dat een deel van de afwijkingen veroorzaakt wordt door fouten in de *genomic imprinting* (de programmering van de genen), zoals ook bij het voornoemde Beckwith-Wiedemann syndroom het geval is.

In een meta-analyse van onderzoeken naar het optreden van geboortegebreken na ICSI en na IVF is daartussen geen significant verschil gevonden (13 onderzoeken, relatief risico 1,00-1,29, $p=0,06$; Smm02).

Biopsie

Om genetische analyse van het preïmplantatie-embryo uit te kunnen voeren, is cellulair materiaal nodig. Dit kan op drie manieren verkregen worden: uit blastomeren, poollichaampjes of trofoblasten (Vos01, Ser04). Het is mogelijk om gebiopteerde embryo's in te vriezen om eventueel in een later stadium te implanteren (cryopreservatie; Jer03).

Blastomeren

Het meest gebruikelijk is biopsie op dag drie in het 6 tot 10-cellige stadium (blastomeer stadium). Er wordt dan één cel gebiopteerd, of indien er acht of meer cel-

len aanwezig zijn, twee. In de literatuur zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een negatief effect van deze vorm van biopsie op de embryonale ontwikkeling *in vitro* of *in vivo*, of op de latere ontwikkeling van geboren (Vos01, Mag04). De kans op een succesvolle biopsie is geschat op 98 procent (ESH02).

Poollichaampjes

Een tweede mogelijkheid is de biopsie van poollichaampjes. Bij de rijping van de eicel vormt zich een poollichaampje met daarin een compleet stel chromosomen. Na de bevruchting ontstaat een tweede poollichaampje. Deze lichaampjes gaan normaliter verloren, maar kunnen ten behoeve van de diagnostiek gebiopteerd worden. Omdat de genetische samenstelling complementair is aan de maternale inbreng in de rijpe eicel respectievelijk het embryo, is de maternale genetische bijdrage aan het embryo daaruit af te leiden. Biopsie van poollichaampjes heeft geen nadelige gevolgen voor de embryonale ontwikkeling. Een nadeel van deze techniek is dat de paternale genetische bijdrage onbekend blijft, waardoor poollichaambiopsie alleen geschikt is voor de opsporing van dominante genetische mutaties van maternale origine en aneuploidie dat in circa 90 procent van de gevallen van maternale origine is (Has01). Deze techniek wordt in de VS betrekkelijk vaak, maar in Europa weinig toegepast (ESH02).

Trofoblasten

Een derde mogelijkheid om celmateriaal te verkrijgen van een embryo is in het blastocyst stadium. Het embryo is dan toegenomen tot zo'n honderd cellen, waarbij er een onderscheid is ontstaan tussen de cellen waaruit het 'eigenlijk embryo' zich zal ontwikkelen, de embryoblasten, en de cellen die bijvoorbeeld de vruchtwaterzak en placenta zullen vormen, de trofoblasten. Uit dit laatste gedeelte wordt een relatief grote hoeveelheid (tot 15 cellen) genetisch materiaal weggenomen, hetgeen de diagnostiek vergemakkelijkt. Deze vorm van biopteren kan echter slechts in weinig gevallen worden uitgevoerd, omdat tot nu toe slechts 10 tot 20 procent van de embryo's zich *in vitro* tot dit stadium ontwikkelen. Hierdoor wordt de kans op succesvolle embryo terugplaatsing zó klein dat klinische toepassing niet plaatsvindt (Fin00).

Laboratoriumdiagnostiek

De gebiopteerde cellen worden onderzocht door middel van de *polymerase chain reaction* (PCR) of *fluorescence in situ hybridization* (FISH).

Een probleem is het mogelijke optreden van mozaïcisme, dat wil zeggen dat niet alle embryonale cellen dezelfde genetische samenstelling hebben. Bij PGD

en PGS rijst de vraag, zeker als maar één cel kan worden gebiopteerd, in hoeverre de gebiopteerde cel representatief is voor het embryo als geheel. Een, als gevolg van mosaïcisme, niet-representatieve gebiopteerde cel kan zowel fout-negatieve als fout-positieve uitslagen opleveren. Het eerste betekent een misdiagnose, zoals beschreven in een geval van trisomie van chromosoom 21 (Mun98). De kans op misdiagnose kan teruggebracht worden door twee cellen te biopteren en te analyseren. De tweede gebiopteerde cel is ook te gebruiken om fout-negatieve diagnoses op te sporen. Een fout-positieve diagnose verkleint het aantal beschikbare embryo's, zodat de kans op slagen van de IVF-procedure vermindert (Fin00). Soms wordt om te controleren of er fout-negatieve diagnoses (van PGD of PGS) zijn, prenataal onderzoek verricht.

PCR

Door middel van PCR wordt een specifiek stukje DNA vele malen gekopieerd. Vervolgens kunnen eventuele mutaties zichtbaar gemaakt worden door middel van verscheidene detectiemethodes. PCR is toepasbaar in geval van monogenetische afwijkingen waarvan de (ligging van) de mutatie bekend is. In veel gevallen is de mutatie direct aantoonbaar in het gekopieerde DNA; soms wordt echter gebruik gemaakt van markers die in de nabijheid van de mutatie liggen. Omdat slechts een kleine hoeveelheid embryonaal DNA verkregen kan worden, is een sterke amplificatie nodig voor de diagnostiek. Daarbij dient veel aandacht besteed te worden aan het voorkomen van contaminatie. DNA dat niet afkomstig is van het embryonaal DNA zou de resultaten van analyse onduidelijk of onjuist kunnen maken. Contaminatie is mogelijk met DNA van de vader (restspermacellen), de moeder (cumuluscellen), of andere personen zoals zij die in de laboratoriumruimte aanwezig (geweest) zijn. Zoals vermeld in 3.1 wordt ICSI toegepast om contaminatie met resterende spermacellen te voorkomen. De cumuluscellen worden verwijderd voorafgaand aan de biopsie. Om contaminatie met DNA van derden tegen te gaan wordt de laboratoriumruimte afgescheiden en vindt de analyse plaats in een apart gedeelte. Om eventuele contaminatie te detecteren kunnen polymorfe markers worden onderzocht om vast te stellen of er, naast de twee allelen van de vader en de twee allelen van de moeder, DNA van een derde aanwezig is (Wel01).

Ook de amplificatie zelf kan tot verkeerde uitkomsten leiden. Eén van de twee ouderlijke allelen kan niet of onvoldoende meedoen in de PCR, een verschijnsel dat *allele drop out* (ADO) genoemd wordt. Een gemuteerd allel zou door ADO over het hoofd gezien kunnen worden. Een misdiagnose van een geslachtsgebonden ziekte door ADO van het Y-chromosoom is beschreven (Har94). ADO kan in de meeste gevallen onderkend worden door aan de PCR

markers toe te voegen (multiplex PCR). Die markers zullen onzichtbaar zijn, als er een allel niet geamplificeerd is. In de afgelopen jaren is in Europa bij 18 procent van de gebiopteerde embryo's met PCR geen diagnose verkregen (ESH02, tabel XIA).

Er is geen systematisch onderzoek verricht waaruit afgeleid kan worden hoe vaak er verkeerde uitkomsten zijn.

Een belangrijk voordeel van PCR ten opzichte van FISH is de snelheid waarmee het uitgevoerd kan worden, zodat een gezond bevonden embryo zo spoedig mogelijk teruggeplaatst kan worden, waardoor het een grotere overlevingskans heeft.

FISH

FISH kan gedeeltes van chromosomen zichtbaar maken. Hierbij kan niet een bepaalde basenvolgorde aangetoond worden, maar wel de aanwezigheid van (een gedeelte van) een chromosoom.

Deze techniek is in het verleden voornamelijk gebruikt in geval van recessieve geslachtsgebonden ziektes, waarbij het geslacht van embryo's werd vastgesteld. Omdat van steeds meer geslachtsgebonden afwijkingen ook de bijbehorende mutatie of de positie op het X-chromosoom bekend is, kan voor die diagnoses PCR gebruikt worden.

Nu wordt FISH vooral gebruikt voor het opsporen van aneuploidie (afwijkingen in de aantallen chromosomen, in het bijzonder monosomie en trisomie) en chromosomale translocaties (waarbij delen van chromosomen verwisseld zijn). Het aantal chromosomen dat in één cel kan worden onderzocht met behulp van FISH, bedraagt met de huidige techniek vijf tot tien. Voor de detectie van aneuploidie zijn PCR methodes ontwikkeld die niet alleen als voordeel hebben dat de diagnostiek sneller plaatsvindt, maar ook dat een groter aantal chromosomen kan worden onderzocht (Fin01).

De kans dat een bepaalde diagnose met FISH niet lukt, is geschat op 15 tot 20 procent (Har99, Fin00, ESH02).

CGH

Een techniek waarvan sommige onderzoekers veel verwachten is de *comparative genomic hybridisation* (CGH; Wil05). Deze techniek is vergelijkbaar met FISH, maar maakt het mogelijk om alle chromosomen in één analyse te vatten. Door DNA van het embryo groen fluorescent te kleuren, en standaard-DNA met een normaal karyotype rood, en deze vervolgens gezamenlijk te hybridiseren, wordt een numerieke afwijking zichtbaar (bij gelijke hoeveelheden is geen rode of groene kleur meer te zien). Deze techniek blijkt toepasbaar nadat door PCR vol-

doende materiaal is verkregen, maar verkeert nog in een experimenteel stadium (Wil01, Vou02). Onderzoekers hebben vergeleken hoeveel chromosoomafwijkingen werden gevonden bij embryo's *in vitro* met behulp van CGH en FISH. Twintig vrouwen waarbij de innesteling bij herhaling was mislukt, deden mee aan het onderzoek. Met CGH werden meer afwijkingen gedetecteerd en waren de resultaten beter (15 procent zwangerschap tegen 7 procent met FISH; Wil03).

Inbrengen van het embryo

De laatste stap in de PGD procedure bestaat uit het plaatsen oftewel het in de baarmoeder inbrengen van die embryo's waarbij de genetische aandoening niet aanwezig is. Behalve de onderzochte genetische kenmerken worden er morfologische criteria in acht genomen die een voorspelling doen over de levensvatbaarheid en kwaliteit van het embryo. Daarbij wordt gelet op vorm en uiterlijk van het embryo en zijn delingssnelheid. Naar schatting volgt slechts bij 11 procent van de embryo's een zwangerschap (tabel VIII in ESH02). Om de slaagkans te verhogen worden er vaak meerdere embryo's teruggeplaatst. Dit verhoogt de zwangerschapskans naar 23 procent per terugplaatsing (ESH02). Omdat meerlingzwangerschappen vaker tot complicaties leiden, is bepleit de terugplaatsing te beperken tot één embryo (Mac03a, ESH03, Bra03). De kans op zwangerschap blijkt niet steeds hoger door meer dan één embryo te plaatsen. Onderzoekers hebben een model ontwikkeld op basis waarvan die kans voorspeld kan worden (met als parameters de leeftijd van de vrouw, de ontwikkeling van de embryo's *in vitro*, en de dag van terugplaatsing; Hun03).

Informatie over PGD in het Academisch Centrum Maastricht

PGD

Pre-implantatie

Genetische Diagnostiek (bijlage bij de brochure IVF)

Inhoud

- Voor wie is PGD?
- Hoe verloopt een PGD behandeling?
- Wat zijn de kansen?
- Wat kan er onderzocht worden?
- Hoe betrouwbaar is PGD?
- Zijn er risico's verbonden aan PGD?
- Waar vindt PGD plaats en hoe kunt u zich aanmelden?

PGD staat voor pre-implantatie genetische diagnostiek: het doen van onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij een embryo vóór de innesteling (implantatie) in de baarmoeder. PGD wordt sinds 1995 in het academisch ziekenhuis Maastricht (azM) toegepast.

Voor wie is PGD?

Eerder was het alleen mogelijk om erfelijke aandoeningen te onderzoeken tijdens de zwangerschap. De vruchtwaterpunctie en de vlokentest zijn de meest gangbare vormen van prenatale (letterlijk:

voor de geboorte) diagnostiek. Terwijl bij prenatale diagnostiek wordt gekeken naar erfelijke aandoeningen in een reeds bestaande zwangerschap, vindt bij pre-implantatie onderzoek de diagnostiek plaats vóórdát er sprake is van een zwangerschap.

PGD wordt alleen toegepast bij paren bij wie er sprake is van een ernstige erfelijke aandoening met een hoog (herhalings)risico. Uiteraard moet het technisch mogelijk zijn om deze aandoening in embryo's te onderzoeken.

Paren die in aanmerking willen komen voor IVF met PGD dienen niet alleen geschikte kandidaten voor PGD te zijn, maar moeten ook aan de in het azM gehanteerde voorwaarden voor IVF voldoen. Voorafgaand aan een eventuele behandeling worden door de afdeling Klinische Genetica de erfelijkheidsaspecten beoordeeld, en door de gynaecologen van het IVF-team wordt onderzocht of het paar geschikt is voor IVF. Dit laatste wordt onder andere beoordeeld aan de hand van hormoononderzoek bij de vrouw en zaadonderzoek bij de man.

De aanmeldingen voor PGD worden in de werkgroep PGD van het azM besproken. De werkgroep beslist of de procedure (in principe) gestart kan worden.

Hoe verloopt een PGD behandeling?

Het principe van PGD is embryo's met en zonder aandoening van elkaar te onderscheiden en alleen 'gezonde' embryo's vervolgens in de baarmoeder te plaatsen. Om deze embryo's te verkrijgen is een IVF-behandeling noodzakelijk. De IVF-behandeling verloopt in grote lijnen zoals in de brochure 'IVF, Reageerbuisbevruchting' is beschreven. De behandeling bestaat uit stimulatie van de eierstokken met hormonen, punctie van de eicellen uit de eierstokken, bevruchting van de eicellen in het laboratorium, en terugplaatsing van embryo's.

Om de PGD behandeling een redelijke kans van slagen te geven, is het noodzakelijk dat er tenminste vier tot acht eicellen uit de eierstokken gepuncteerd kunnen worden. Bij de meeste aandoeningen waarvoor PGD mogelijk is, zal de bevruchting tot stand gebracht worden door middel van de ICSI methode. Hierbij wordt de eicel in het laboratorium slechts met één zaadcel in contact gebracht. ICSI is voor bovengenoemde aandoeningen noodzakelijk, omdat het PGD-onderzoek bemoeilijkt kan worden als er behalve de zaadcel die bij de bevruchting betrokken is, nog andere zaadcellen blijven 'kleven' aan de bevruchte eicel. Meer over de ICSI methode vindt u in de brochure 'De ICSI behandeling'.

Wanneer een eicel in het laboratorium bevrucht is met het zaad van de partner begint de eicel te delen. De eerste deling vindt ongeveer 30 uur na de eicel-punctie plaats. Wanneer de eicel gedeeld is, spreken we over een embryo. Bij de eerste deling ontstaan twee dochtercellen, die na enkele uren

allebei opnieuw delen. Ongeveer drie dagen na de punctie bestaat het embryo meestal uit acht dochtercellen. Dit stadium is de ideale situatie voor de afname van de cellen die nodig zijn voor de PGD.

Op de derde dag na de bevruchting worden één of twee cellen van het acht-cellen grote embryo weggenomen (de biopsie). Met een hele dunne naald wordt een kleine opening gemaakt in de schil die de eicel omhult. Met behulp van een iets grotere naald worden daarna één of twee cellen weggezogen uit het acht-cellige embryo.

De afgenomen cellen worden zodanig behandeld dat er een genetisch onderzoek verricht kan worden. Als de gebiopteerde cel(len) een normale uitslag laten zien voor de aandoening waarop het onderzoek was gericht, mag worden aangenomen dat het embryo, waarvan deze cel afkomstig was, gezond is.

Het genetisch onderzoek voltrekt zich binnen een dag zodat de terugplaatsing van 'gezonde' embryo's in de baarmoeder meestal in de namiddag van de derde dag na de punctie, of op de ochtend van de vierde dag na de punctie plaatsvindt.

Bij een PGD behandeling worden er één of twee embryo's teruggeplaatst. Als er meer dan één of twee voor terugplaatsing geschikte embryo's zijn, kan in overleg met u besloten worden om deze embryo's in te vriezen voor terugplaatsing op een later tijdstip.

Wat zijn de kansen?

De kans op succes (kans op zwangerschap) wordt voornamelijk bepaald door de slagingskans van de IVF-behandeling. De slagingskans van IVF bedraagt bij paren die wegens verminderde vruchtbaarheid behandeld worden ongeveer 20-25% per poging. De kans op zwangerschap voor paren die met PGD starten, is ongeveer 20-25% per behandeling.

Wat kan er onderzocht worden?

Op dit moment is in Maastricht onderzoek mogelijk bij geslachtgebonden aandoeningen, het fragiele X syndroom, cystische fibrose (CF, taaislijmziekte), spinale spieratrofie (de ziekte van Werdnig-Hoffmann, SMA type 1, SMA type 2), de ziekte van Huntington, bepaalde vormen van erfelijke ataxie (SCA 3), myotone dystrofie (de ziekte van Steinert, alleen als de man de ziekte heeft), en een aantal erfelijke chromosomale afwijkingen. Bij PGD richt het onderzoek van de embryo's zich alléén op die aandoening waarvan van tevoren bekend was dat er een verhoogd risico op bestaat, niet op andere aandoeningen. Bij de meeste aandoeningen is voorbereidend bloedonderzoek van beide partners en/of de aangedane persoon nodig om na te gaan of PGD daadwerkelijk mogelijk is.

Voorbeelden van geslachtsgebonden aandoeningen zijn de spierdystrofie van Duchenne/Becker, hemofilie A/B en bepaalde zeldzame syndromen. In het geval van geslachtsgebonden aandoeningen kan er onderscheid gemaakt worden tussen mannelijke en vrouwelijk embryo's. Omdat in de regel alleen jongens deze aandoeningen krijgen worden, na bepaling van het geslacht, alleen vrouwelijke embryo's in de baarmoeder geplaatst.

Bij PGD in verband met het fragiele X syndroom wordt onderzocht of het embryo al dan niet de fragiele X aanleg heeft. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen embryo's (mannelijk of vrouwelijk) die aangedaan zijn (de fragiele X aanleg hebben) en embryo's die niet aangedaan zijn. PGD bij het fragiele X syndroom is bij ongeveer de helft van de paren mogelijk.

PGD bij CF is mogelijk als beide ouders drager zijn van de deltaF508 mutatie. Als de ouders (een) andere mutatie(s) hebben is voorbereidend bloedonderzoek nodig om na te gaan of PGD mogelijk is. Bij PGD in verband met CF wordt onderzocht of de embryo's aangedaan zijn (de CF aanleg dubbel hebben) of niet aangedaan (dragers of embryo's die geen drager zijn). Bij de terugplaatsing wordt geen onderscheid gemaakt tussen embryo's die drager zijn en die geen drager zijn. U kunt zich laten informeren over eventueel dragerschap van de teruggeplaatste embryo's.

PGD in verband met spinale spieratrofie is mogelijk als bij beide ouders aangetoond is dat op een chromosom 5 een deel van de erfelijke aanleg ontbreekt. Er kan met PGD onderscheid gemaakt worden tussen embryo's die aangedaan zijn en die niet aangedaan zijn. PGD onderzoek naar dragerschap van spinale spieratrofie is bij embryo's niet mogelijk.

Bij de ziekte van Huntington of SCA 3 is voorbereidend bloedonderzoek van beide partners nodig om na te gaan of PGD mogelijk is.

Bij PGD in verband met myotone dystrofie wordt onderscheid gemaakt tussen aangedane en niet aangedane embryo's. Bij PGD kan niet onderzocht worden in welke mate de ziekte tot uiting komt bij het embryo. PGD in verband met myotone dystrofie wordt in Maastricht vooralsnog alleen toegepast als de man myotone dystrofie heeft. Als de vrouw de ziekte van Steinert heeft wordt PGD niet gedaan, omdat aangedane vrouwen mogelijk een verhoogd risico hebben op complicaties bij de IVF behandeling. Er zal dan met u gezocht worden naar andere mogelijkheden.

PGD kan worden toegepast bij paren waarvan de man of de vrouw drager is van een chromosomale afwijking (bijvoorbeeld een translocatie) en als er daarbij een hoog risico bestaat op een kind met een afwijkend chromosomenpatroon, of op herhaalde miskramen. Voor elk paar moet nagegaan worden of PGD technisch mogelijk is in hun specifieke situatie. Deze voorbereiding duurt 6-12 maanden.

Voor alle bovengenoemde aandoeningen geldt dat alleen embryo's waarvan bekend is dat ze niet aangedaan zijn voor terugplaatsing in aanmerking komen. Embryo's die aangedaan zijn of waarvan de uitslag niet duidelijk is, komen niet voor terugplaatsing in aanmerking. Wanneer er meer dan één of twee niet aangedane embryo's beschikbaar zijn voor terugplaatsing, is de vorm en delingssnelheid bepalend voor de keuze welke embryo's teruggeplaatst zullen worden.

Als de vrouw die IVF/PGD wil ondergaan zelf een aandoening heeft of drager is van een aandoening, kan uitgebreider onderzoek nodig zijn om na te gaan of zij een verhoogd risico op complicaties heeft bij de IVF behandeling. Pas als dit duidelijk is wordt besloten of de PGD doorgang kan vinden.

Hoe betrouwbaar is PGD?

Momenteel is er een betrouwbare geslachtsbepaling mogelijk. Wanneer de diagnostiek op twee cellen wordt uitgevoerd, wordt de betrouwbaarheid geschat op 98%. Met andere woorden de kans op vergissingen bij de PGD bedraagt 2%. De betrouwbaarheid van de diagnostiek bij de aandoeningen, waarvoor geen geslachtsbepaling gebruikt wordt, ligt meestal rond de 95%, maar kan voor individuele paren hoger of lager zijn. Daar de PGD nog maar recent ontwikkeld is en elke nieuwe methode zijn beperkingen heeft, wordt de patiënten een vlokentest of vruchtwaterpunctie aangeboden als er een zwangerschap ontstaat na IVF/PGD.

Zijn er risico's verbonden aan PGD?

Door het weghalen van één of twee cellen (biopsie) bij een acht-cellig embryo worden de ontwikkelingskansen van het embryo, voor zover bekend, niet geschaad. Ook is er geen duidelijk verhoogd percentage kinderen met afwijkingen na PGD gerapporteerd. Benadrukt moet worden dat de ervaring met deze nieuwe techniek nog beperkt is.

Waar vindt PGD plaats en hoe kunt u zich aanmelden?

In Nederland gebeurt PGD op dit moment alleen in het academisch ziekenhuis in Maastricht. Als u denkt in aanmerking te komen voor PGD raden we u aan eerst te informeren bij uw eigen klinisch geneticus, gynaecoloog of huisarts. Daarna kan een schriftelijke aanmelding plaatsvinden bij de werkgroep PGD van het azM. Verdere gegevens over de werkgroep vindt u hierna.

De aanmeldingen worden in de werkgroep PGD besproken. In sommige gevallen volgt er daarna bericht dat er nog geen (technische) mogelijkheid is op korte termijn of dat de aanmelding om andere redenen wordt afgewezen. Is de mogelijkheid voor PGD er in principe wel, dan volgt een gesprek in Maastricht over alle aspecten van de behandeling en de alternatieven die er voorhanden zijn. Na het gesprek worden de bevindingen eventueel nogmaals in de werkgroep PGD besproken en heeft u zelf

tijd om na te denken of u definitief voor PGD kiest. Indien u voor PGD kiest volgt er een onderzoek door één van de gynaecologen van het IVF-team. Als de IVF met PGD kan doorgaan wordt u op een wachtlijst geplaatst. U wordt dan opgeroepen als u aan de beurt bent.

De medisch coördinator van de PGD werkgroep is Dr C de Die-Smulders. Zij is telefonisch bereikbaar via telefoonnummer 043 – 387 78 55. Bij haar kunt u met uw vragen terecht.

Schriftelijke aanmeldingen dient u te richten aan:

academisch ziekenhuis Maastricht
Afdeling Klinische Genetica
t.a.v. Dr C de Die-Smulders
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht

Bereikbaarheid

Bezoekadres:
P Debyelaan 25, wijk 29, Maastricht
Postadres: Postbus 5800
6202 AZ Maastricht

Algemeen telefoonnummer: 043-387 65 43
<http://www.azm.nl>
Tekst: juli 2004

Colofon

Redactie en coördinatie: patiëntenvoorlichting
Uitvoering: facilitair bedrijf: productgroep audiovisueel
23230-0704