

---

# 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 draagerschap 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