
IVF: afrondende advisering

Pre-implantatie genetische diagnostiek

Onderzoek gericht op de verbetering van IVF

Onderzoek met menselijke embryo's

Nabeschouwing

IVF: afrondende advisering

Pre-implantatie genetische diagnostiek

Onderzoek gericht op de verbetering van IVF

Onderzoek met menselijke embryo's

Nabeschouwing

Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF

Nr 1998/08, Rijswijk, 19 maart 1998

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende
advisering. Rijswijk, 1998; publicatienr 1998/08.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands: Committee on *In vitro* fertilization. IVF-related
research. Rijswijk, 1998; publication no.1998/08.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-209-4

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive Summary 15

1 Inleiding 21

1.1 De adviesaanvraag 21

1.2 De commissie 21

1.3 Opzet van dit advies 22

2 Pre-implantatie genetische diagnostiek 25

2.1 Inleiding 25

2.2 PGD: drie varianten 26

2.3 Toepassingsgebieden 27

2.4 Stand van zaken in Nederland 29

2.5 Effectiviteit 30

2.6 Mogelijke nadelige gevolgen 32

2.7 De mogelijke toekomstige doelgroepen 34

2.8 Aanvaardbaarheid van invasieve handelingen bij de biopsie-varianten 36

2.9 De selectie van embryo's 38

2.10 Wet- en regelgeving 40

3	Onderzoek gericht op de verbetering van IVF	43
3.1	Vergroting van de succeskans van IVF	43
3.2	Vermindering van de belasting en risico's voor de vrouw	48
3.3	Invriezen van eicellen	52
3.4	Nieuwe mogelijkheden, nieuwe vragen	55
3.5	Belang van preklinisch onderzoek	56

4	Onderzoek met menselijke embryo's	59
4.1	Inleiding	59
4.2	Ethische aspecten	60
4.3	Juridische aspecten	65
4.4		68
4.5	Conclusie	74

	Nabeschouwing	77
	Inleiding	77
	Ideaalmodel	78
	De regelgevende kaders	79
	Introductie van kunstmatige-voortplantingstechnieken in Nederland	80
	Het wettelijk instrumentarium	82
	Conclusies en aanbevelingen	82

	Literatuur	85
--	------------	----

	Bijlagen	99
A	De adviesaanvraag	101
B	De commissie	105
C	In dit advies gebruikte medische terminologie	107

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Met dit advies (het laatste in een reeks van drie) rondt de Commissie Herziening Planingsbesluit IVF van de Gezondheidsraad de beantwoording af van een in 1994 aan haar voorgelegde adviesaanvraag. Het advies geeft de stand van de wetenschap ten aanzien van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en beschrijft actuele ontwikkelingen op het terrein van onderzoek dat kan leiden tot verbetering van IVF. Een afzonderlijk hoofdstuk is gewijd aan de vraag of voor onderzoek gericht op verdere ontwikkeling van PGD dan wel verbetering van IVF menselijke embryo's mogen worden gebruikt en, zo ja, onder welke voorwaarden. Het advies bevat een nabeschouwing, waarin de commissie, aan de hand van de vraag in hoeverre de introductie van kunstmatige voortplantingstechnologie in ons land zorgvuldig is verlopen, terugblijkt op het geheel van haar advisering.

Pre-implantatie genetische diagnostiek

Pre-implantatie genetische diagnostiek (afgekort PGD) is een methode waarin genetische diagnostiek en voortplantingstechnologie zich verenigen. Bij PGD vindt de diagnostiek van monogene of chromosomale aandoeningen plaats bij de eicel of het embryo *in vitro*. Er zijn drie varianten: poollichaampje-biopsie (diagnostiek bij de eicel), blastomeer-biopsie (diagnostiek bij het embryo in het stadium van de klievingsdelingen) en trofoblast-biopsie (diagnostiek bij het embryo in het blastocyststadium). PGD gaat gepaard met een IVF- of ICSI- behandeling. Afhankelijk van de uitkomst van de test kan worden besloten af te zien van bevruchting (van de eicel) of van terugplaatsing (van het

embryo). Zo is te voorkomen dat de vrouw in kwestie zwanger wordt van een kind met een bepaalde aandoening.

PGD, in de twee eerstgenoemde varianten, wordt al ongeveer tien jaar in het kader van klinisch onderzoek toegepast. In Nederland houdt het academisch ziekenhuis Maastricht zich er sinds enkele jaren mee bezig. Wereldwijd zijn thans ruim 100 kinderen geboren na PGD, waarvan twee in Nederland.

Met de ontwikkeling van PGD is beoogd een alternatief te verkrijgen voor bestaande methoden van prenataal onderzoek (vlokkentest en vruchtwaterpunctie bij zwangere(n) ten behoeve van paren met een *individueel verhoogde kans* op een monogenetische of chromosomale afwijking bij het nageslacht. Thans vindt PGD, wereldwijd gezien (maar in een klein aantal centra), in meer dan de helft van de gevallen plaats bij paren die vanwege vruchtbaarheidsproblemen een IVF-behandeling ondergaan en ten gevolge van de leeftijd van de vrouw een verhoogde kans hebben op een kind met een chromosomale afwijking. PGD wordt dan *routinematig* toegepast; ter aanduiding van deze toepassing spreekt men wel van pre-implantatie genetische screening (PGS).

De commissie stelt vast dat PGD in al zijn varianten nog in het stadium van medisch-wetenschappelijk onderzoek verkeert. Aan de methode kleven nog veel onzekerheden met betrekking tot de betrouwbaarheid van de diagnostiek en de veiligheid voor het nageslacht. Nader onderzoek op deze terreinen is geboden, evenals onderzoek gericht op de vraag in hoeverre PGD van invloed is op de implantatiekans per embryo en de kans op doorgaande zwangerschap.

Aparte aandacht geeft de commissie aan de vraag naar de aanvaardbaarheid van de diverse biopsie-varianten. In de discussie daarover is gesteld dat het uitvoeren van blastomeer-biopsie neerkomt op het tot stand brengen van embryo's voor onderzoek. Of dit zo is, hangt er van af of embryonale cellen, in het stadium waarin de biopsie wordt uitgevoerd, elk afzonderlijk zouden kunnen uitgroeien tot een compleet nieuw organisme. Op grond van de wetenschappelijke literatuur concludeert de commissie dat dit naar alle waarschijnlijkheid niet het geval is.

Een andere specifiek ethische vraag betreft de gronden voor selectie van embryo's na PGD. De commissie wijst er op dat zich in deze context onvermijdelijk ook de vraag opdringt of selectie op dragerschap van recessief erfelijke aandoeningen aanvaardbaar is.

Ten slotte bespreekt de commissie de van toepassing zijnde wet- en regelgeving, zoals de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Wet bijzondere medische verrichtingen.

Onderzoek gericht op verbetering van IVF

Van de begonnen IVF-behandelingscycli leidt 15 à 20% tot een doorgaande zwangerschap. Vergroting van die kans is van grote betekenis voor ongewenst kinderloze paren die op IVF zijn aangewezen. Minder paren zullen met lege handen achterblijven; vrouwen zullen gemiddeld minder vaak een hormoonstimulatie en eicelpunctie hoeven ondergaan en dus ook in mindere mate aan de daarmee gepaard gaande risico's en belasting worden blootgesteld. De commissie bespreekt in dit verband onderzoek gericht op verbetering van diverse aspecten van de laboratoriumfase van IVF, waaronder de kweekomstandigheden.

Vermindering van de belasting en risico's voor de vrouw is ook te verwachten van onderzoek gericht op verbetering van de protocollen voor de bij IVF gebruikelijke hormoonstimulatie. Nog beter zou het zijn indien geheel van hormoonstimulatie kon worden afgezien. De commissie onderstreept dan ook het belang van verder onderzoek naar de mogelijkheid onrijpe eicellen buiten het lichaam van de vrouw te kweken tot ze rijp genoeg zijn voor bevruchting. Deze procedure wordt *in vitro* maturatie (rijping) van eicellen genoemd (IVM). Hiernaar wordt al geruime tijd onderzoek gedaan. Hoewel in het buitenland na toepassing van IVM enkele kinderen geboren zijn, is er geen zicht op spoedige introductie in de IVF-praktijk. Niet alleen zijn de resultaten tot nu toe teleurstellend, ook bestaat de vrees dat IVM bepaalde gezondheidsrisico's voor het nageslacht zou kunnen inhouden. Zolang daarover niet meer duidelijkheid bestaat, dient verder klinisch onderzoek naar de mening van de commissie achterwege te blijven.

Hetzelfde geldt voor onderzoek naar de mogelijkheid eicellen in te vriezen voor later gebruik (cryopreservatie van eicellen). Ook dat onderzoek heeft weinig opgeleverd, terwijl (in buitenlandse centra) de stap naar de kliniek al is gezet voordat in dieronderzoek de veiligheid van de techniek voldoende is onderzocht. Wel onderstreept de commissie het potentiële belang van dit onderzoek. Als het mogelijk is eicellen in te vriezen voor later gebruik, zou het niet meer nodig zijn alle na hormoonstimulatie verkregen eicellen te bevruchten. Het ontstaan van restembryo's zou dan voor een belangrijk deel kunnen worden voorkomen. De commissie ziet dat als morele winst. Tevens zou cryopreservatie van eicellen van belang zijn voor, onder meer, vrouwen die als gevolg van een oncologische behandeling hun vruchtbaarheid voortijdig dreigen te verliezen. Zij zouden hun eicellen kunnen laten invriezen om zich zo te verzekeren van de mogelijkheid later nog kinderen te krijgen (*fertility insurance*).

Dat nieuwe methoden en technieken op het terrein van kunstmatige voortplanting soms bij mensen worden getest zonder dat voldoende vooronderzoek bij dieren is gedaan naar mogelijke schadelijke effecten, ook op langere termijn en over meerdere generaties, betekent dat mogelijke veiligheidsrisico's worden afgewenteld op de vrouw en

het door medische tussenkomst te verwekken kind. De commissie vindt dat onaanvaardbaar. Ten slotte wijst zij er op dat preklinisch onderzoek met menselijke embryo's in bepaalde gevallen kan leiden tot een verdere reductie van de na dieronderzoek overblijvende onzekerheid ten aanzien van de vraag of de stap naar de kliniek verantwoord is.

Onderzoek met menselijke embryo's

In een afzonderlijk hoofdstuk geeft de commissie een uitvoerige beschrijving van die discussie over de ethische en juridische aanvaardbaarheid van het gebruik van menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek en komt zij tot een eigen stellingname. In aansluiting bij eerdere advisering door de Gezondheidsraad stelt zij dat het embryo *in vitro* een bepaalde waarde moet worden toegeschreven uit hoofde waarvan het respect verdient, maar dat die waarde relatief is en kan worden overspeeld wanneer andere, ook in moreel opzicht meer gewichtige, belangen in het spel zijn. Het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek acht de commissie niet *a priori* ontoelaatbaar, hoewel het gebruik van restembryo's om morele redenen de voorkeur heeft. Alleen als het onderzoek niet met restembryo's kan worden uitgevoerd (ofwel omdat de aard van het onderzoek dat niet toelaat, ofwel omdat geen restembryo's beschikbaar zijn), kan het volgens haar aanvaardbaar zijn embryo's voor onderzoek tot stand te brengen. Voorwaarde is wel dat de daarvoor benodigde eicellen op moreel verantwoorde wijze zijn verkregen.

Zowel de verdere ontwikkeling van PGD als verbetering van de IVF-behandeling is volgens de commissie van zodanig belang voor de gezondheid van mensen, dat het aanvaardbaar kan zijn met het oog daarop onderzoek te doen met menselijke embryo's. Of een concreet onderzoeksvoorstel aanvaardbaar is, is daarmee niet gezegd. Het hangt er van af of verwacht mag worden dat het voor deze doelen relevante kennis zal opleveren die niet langs andere weg te verkrijgen is, en of aan de overige aan onderzoek met menselijke embryo's te stellen voorwaarden is voldaan. De vraag of dat het geval is, moet voor ieder afzonderlijk onderzoeksprotocol worden beoordeeld door de krachtens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek in te stellen Centrale Commissie.

In bepaalde gevallen, afhankelijk van de aard van de na dierproeven resterende onzekerheid en de ernst van de mogelijke gevolgen, vindt de commissie het onaanvaardbaar van preklinisch embryo-onderzoek af te zien (of de uitkomsten daarvan niet af te wachten) en al direct over te gaan tot klinische toepassing van een bepaalde methode of techniek. Daarbij maakt het geen doorslaggevend verschil of het zou gaan om onderzoek met rest-embryo's of om onderzoek waarvoor het noodzakelijk zou zijn menselijke embryo's tot stand te brengen. Indien de uitkomst van de discussie over de aanvaardbaarheid van embryo-onderzoek zou zijn dat het doen ontstaan van embryo's voor on-

derzoeksdoeleinden in ons land verboden wordt, mag dat er naar de mening van de commissie niet toe leiden dat bepaalde technieken (zoals IVM of cryopreservatie van eicellen), over de veiligheid waarvan zulk onderzoek belangrijke informatie zou kunnen opleveren, direct in klinisch onderzoek worden uitgetest. In geen geval mogen vrouwen en kinderen terwille van de beschermwaardigheid van menselijke embryo's tot proefpersoon worden gemaakt.

Nabeschuwing

Ten slotte heeft de commissie zich bezonnen op de vraag in hoeverre de introductie van kunstmatige voortplantingstechnologie in ons land zorgvuldig is verlopen. In deze beschouwing grijpt zij terug op analyses en conclusies uit haar eerdere adviezen over ICSI en IVF. Zij gaat uit van een ideaalmodel voor de beoordeling van 'bijzondere' medische technologie en concludeert dat bedoelde introductie niet geheel bevredigend is verlopen. De kritiek van de commissie richt zich op het overslaan van stappen in het noodzakelijke onderzoek. Voor de toekomst moet de oplossing worden gezocht in het stellen van onderzoeksprioriteiten. Hier ligt een gezamenlijke verantwoordelijkheid van overheid, beroepsgroep en financiers.

Aanbevelingen

Voor PGD:

- Toepassing van PGD vereist vooralsnog een onderzoeksprotocol.
- Concrete voorstellen voor preklinisch of klinisch onderzoek op dit terrein behoeven toetsing door de Centrale Commissie die op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zal worden ingesteld.
- Het Planningsbesluit Klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering dient van toepassing te worden verklaard op het DNA-onderzoek dat in het kader van PGD wordt verricht.
- Klinisch onderzoek dient plaats te vinden in centra waar voldoende kennis aanwezig is op de terreinen van voortplanting, embryologie en genetica. Deze centra moeten een vergunning hebben op grond van het Planningsbesluit IVF. Aan patiëntenvoorlichting en begeleiding moeten hoge eisen worden gesteld.
- Het toepassingsgebied van onderzoeksvorstellen op het terrein van PGD kan, in afwijking van eerdere advisering door de KEMO, in beginsel overeenkomen met de gangbare medische indicaties voor prenatale diagnostiek, met uitzondering van die welke berust op de leeftijd van de vrouw ('36-jarigen screening').
- Er moet helderheid geschapen worden over de vraag in hoeverre PGD, indien routinematig aangeboden aan IVF-paren, vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is.

- Lange termijn follow-up van na PGD geboren kinderen is noodzakelijk.
- Het is wenselijk dat Nederlandse onderzoekers (zoals is gebeurd door de groep in Maastricht) zich bij de bestaande internationale registratie van onderzoeksresultaten aansluiten. Deze registratie ware zo in te richten dat de verzamelde gegevens voor analyse kunnen worden ontsloten, onder meer met het oog op de noodzakelijk geachte follow-up.

Voor onderzoek met menselijke embryo's:

- In de aangekondigde wet inzake handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's zou moeten worden bepaald dat voorstellen voor verbruikend onderzoek met menselijke embryo's *in vitro* de goedkeuring behoeven van de krachtens de Wet op het medisch wetenschappelijk onderzoek in te stellen Centrale Commissie.
- Aan dat onderzoek zouden ten minste de volgende voorwaarden gesteld moeten worden:
 - er is sprake van een zwaarwegend gezondheidsbelang
 - het onderzoeksvorstel is wetenschappelijk deugdelijk
 - de beoogde gegevens zijn niet op een andere manier te verkrijgen
 - er worden niet meer embryo's gebruikt dan voor het onderzoek noodzakelijk is
 - er worden geen embryo's tot stand gebracht voor onderzoek dat ook met (beschikbare) restembryo's kan worden uitgevoerd
 - er is sprake van *informed consent* van degenen die zeggenschap hebben over de bestemming van de embryo's of (bij doen ontstaan van embryo's voor onderzoek) de geslachtscellen
 - de belangen van kandidaat-eiceldonoren zijn gewaarborgd (bij doen ontstaan van embryo's voor onderzoek)
 - voor onderzoek gebruikte embryo's mogen niet worden teruggeplaatst.
- In de aangekondigde wet dient géén verbod te worden opgenomen op het doen ontstaan van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Dit betekent ook dat Nederland bij de ratificatie van het Verdrag inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde van de Raad van Europa een voorbehoud moet maken bij het artikel dat dit verbiedt (artikel 18 lid 2).

Executive Summary

Health Council of the Netherlands: Committee on *In vitro* fertilization. IVF-related Research. Rijswijk, 1998; publication no. 1998/08

With this report (the last in a series of three) the IVF Committee of the Health Council concludes its response to the request for an advisory report submitted in 1994. The report indicates the current level of knowledge with regard to pre-implantation genetic diagnosis (PGD) and describes current developments in the field of research concerned with improving IVF. A separate chapter is devoted to the issue of whether it is permissible to use human embryos for research aimed at further developing PGD or improving IVF. It also explores the conditions to be imposed on such research. Finally, the Committee reviews its previous reports, in terms of the extent to which the introduction of artificial reproduction technology in the Netherlands has been judiciously implemented.

Pre-implantation genetic diagnosis

Pre-implantation genetic diagnosis (abbreviated to PGD) is a method which combines genetic diagnosis and artificial reproduction techniques. In PGD, diagnosis to detect monogenic or chromosome abnormalities is carried out on the oocyte or on the embryo, *in vitro*. There are three variants: polar body biopsy (diagnosis using the oocyte), blastomere biopsy (diagnosis using the embryo, during cleavage) and trophoblast biopsy (diagnosis using the embryo at the blastocyst stage). PGD is carried out in conjunction with an IVF treatment or ICSI treatment. Depending on the result of the test, a decision can be taken to refrain from fertilization of the oocyte or from transfer of the embryo to

the womb. This technology allows the woman in question to avoid the risk of bearing a child with a given abnormality.

The polar body and blastomere biopsy forms of PGD have already been in use for about 10 years, in the context of clinical research. In the Netherlands, the University Hospital of Maastricht has been involved in this research for several years. To date, more than 100 children are born following PGD, two of them in the Netherlands.

The aim in developing PGD was to create an alternative to existing methods of prenatal diagnosis (chorionic villus sampling and amniocentesis). The scope of this technique was, initially, restricted to fertile couples with an *individually elevated* chance of a monogenic (possibly sex-linked) or chromosomal abnormality in their offspring. Currently, throughout the world, more than half of the cases in which PGD is used involve subfertile couples undergoing an IVF treatment who, as a consequence of the woman's age, have an elevated chance of conceiving a child with a chromosomal abnormality. This involves the *routine* use of PGD, also referred to as pre-implantation genetic screening (PGS).

The various forms of PGD are still in the stage of scientific research. There is still much uncertainty about various aspects of the method, particularly the reliability of the diagnosis and its safety for the offspring involved. Further research is required in this area, along with studies to determine how PGD influences an embryo's chance of implantation and the chance of an ongoing pregnancy.

The committee gives special attention to the acceptability of various forms of biopsy. It has been suggested that blastomere biopsy is equivalent to the creation of embryos for research purposes. This depends on whether, at the stage the biopsy is taken, the embryo cells can individually develop into a complete new organism. Based on the scientific literature currently available, the committee concludes that this is most likely not so.

Another ethical dilemma is the selection of embryos after PGD. Unavoidably, the question of the acceptability of taking carrier status of recessive genetic diseases as a criterion for selection comes to the forefront.

Finally, the Committee addresses the applicable legislation and regulations such as the Medical Research Involving Human Subjects Act and the Special Medical Treatments Act.

Research aimed at improving IVF

Only 15 to 20% of all initiated IVF treatment cycles lead to an ongoing pregnancy. Any increase in this chance is of enormous significance to those couples suffering from involuntary childlessness who must resort to IVF. Fewer couples will be disappointed. Women will less often have to undergo hormone stimulation and follicle puncture,

thereby reducing their exposure to the risks and distress associated with these procedures. In this connection, the Committee addresses itself to research aimed at improving the various aspects of the laboratory phase of IVF, including culture conditions.

Alleviation of the distress and risks endured by the woman can also be expected of research aimed at improvement of protocols for hormone stimulation. It would be even better if hormone stimulation could be omitted entirely. Accordingly, the Committee emphasizes the importance of further research into the possibility of culturing immature oocytes outside the woman's body until they are mature enough to be fertilized. This procedure is called *in vitro* maturation of oocytes (IVM). Research in this area has been going on for quite some time. Although children have been born after IVM, there is no immediate prospect of its introduction into IVF practice. The results obtained to date have been disappointing. In addition, there is apprehension that IVM may involve certain health risks to the offspring. The Committee believes that no further clinical research should take place until these issues have been resolved.

Similar reasoning applies to research into the possibility of keeping oocytes in frozen storage for later use (cryopreservation of oocytes). This line of research has also met with very little success. Furthermore, the technique has been introduced into clinical use before its safety has been adequately investigated in animal experiments. However, the Committee does emphasize the potential significance of this research. Should it become possible to hold oocytes in frozen storage for later use, then it will no longer be necessary to fertilize all oocytes derived by hormone stimulation. This could, to a large extent, prevent the creation of surplus embryos. The Committee considers this to be a moral gain. In addition, cryopreservation of oocytes could be important for women who are at risk of becoming prematurely infertile as a result of treatment for cancer etc. They could have their oocytes frozen to ensure that they would have the option of bearing children at a later date (*fertility insurance*).

New methods and techniques in the field of artificial reproduction are sometimes tested in humans without adequate preclinical research in animals (for possible harmful effects, including longer term effects and effects spanning several generations). Any possible safety hazards are thus shifted to the woman and to the child. The Committee considers this to be unacceptable. Finally, the Committee points out that preclinical research using human embryos can often contribute to a further reduction of the uncertainties left by animal experiments regarding the prudence of progressing to clinical application.

Research using human embryos

In a separate chapter, the Committee gives a comprehensive description of the discussion surrounding the ethical and legal acceptability of research using human embryos. It also sets out its own position. With reference to previous advice from the Health Council, the Committee states that while a given value should be assigned to the embryo *in vitro* (by virtue of which it deserves respect), this value is relative and can be overridden when other, more imperative interests are involved. Also, the Committee does not consider the creation of embryos specifically for research to be unacceptable *a priori*, although the use of surplus embryos is to be preferred on moral grounds. The Committee considers it acceptable for embryos to be created for research purposes only when such research cannot be carried out using surplus embryos (either because of the nature of the research or because no surplus embryos are available). The requisite oocytes should be obtained in a morally sound manner.

The Committee takes the view that both the further development of PGD and the improvement of IVF treatment are of such importance to human health that, in this context, it can be acceptable to perform research on human embryos. This does not automatically mean that a concrete research proposal would be acceptable. This depends on whether the research can be expected to produce information which is relevant to these objectives and which cannot be obtained by other means. In addition, it must also satisfy the other conditions applicable to research involving human embryos. This would be judged, on a case by case basis, by the Central Committee to be set up in accordance with the provisions of the Medical Research Involving Human Subjects Act.

In certain cases, dependent on the nature of any uncertainty remaining after the completion of animal experiments and on the severity of the possible consequences, the Committee would consider unacceptable researchers refraining from preclinical embryo research or not awaiting the results of such research and proceeding directly to the clinical application of a given method or technique. Here it makes no decisive difference whether the research in question uses surplus embryos or whether it requires the specific creation of human embryos. Under no circumstances whatsoever may women and children be turned into trial subjects for the sake of protecting embryos.

Evaluation

Finally, the Committee has considered whether artificial-reproduction technology has been introduced in the Netherlands along the lines of the principle of 'evidence-based medicine'. In this evaluation, the Committee refers to analyses and conclusions from its

previous reports on ICSI and IVF. It postulates a reference model for the introduction of ‘special’ medical technology. The Committee concludes that this introduction has not in each case proceeded entirely satisfactorily. Steps in the requisite research have been omitted. With regard to the future, the solution should involve setting priorities for research. This area is the common responsibility of government, health professionals and financiers.

Recommendations

Regarding PGD:

- For the time being, the use of PGD requires a research protocol.
- Concrete proposals for preclinical or clinical research in this field require evaluation by the Central Committee to be set up in accordance with the provisions of the Medical Research Involving Human Subjects Act.
- The Clinical Genetics Planning Decree should be declared to be applicable to the DNA research carried out within the framework of PGD.
- Clinical research should take place in centres where sufficient expertise is available in the fields of reproduction, embryology and genetics. These centres must possess a permit based on the IVF Planning Decree. Stringent requirements must be imposed on patient information and supervision.
- When formulating proposals for studies in the field of PGD, the inclusion and exclusion criteria need be no stricter than those used for prenatal diagnosis (with the exception of screening for risks related to advanced maternal age).
- If it is to be routinely offered to IVF couples, there must be more clarity about whether PGD should be regarded as population screening requiring a permit within the framework of the Population Screening Act.
- Long-term follow-up of children born through the use of PGD is required.
- The Committee considers it important that Dutch researchers affiliate themselves with the existing international registration of study results (as the Maastricht group has already done). This registration should be so organized that the collected data can be released for further analysis, with a view to the necessary follow-up etc.

With regard to research involving human embryos:

- In the announced law on procedures involving human gametes and embryos, it must be stipulated that proposals for research using human embryos *in vitro* require approval by the Central Committee to be set up in accordance with the provisions of the Medical Research Involving Human Subjects Act.
- Such research must, in any event, meet the following criteria:
 - it involves a major health issue;

- the research proposal is scientifically sound;
 - the data required cannot be obtained in any other way;
 - the research does not use any more embryos than are strictly necessary;
 - no embryos are created for research which can also be carried out using surplus embryos
 - the *informed consent* is obtained of those authorized to determine the fate of the embryos or (if the research implies the creation of embryos) gametes;
 - the interests of oocyte-donor candidates are protected (in case of research for which embryos are created)
 - embryos used for research purposes may not subsequently be transferred to the womb.
- The new legislation relating to human embryos and gametes should not contain a ban on the creation of embryos for research purposes. Ratification by the Netherlands of the Treaty on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe should be made subject to a proviso on this point.

Inleiding

1.1 De adviesaanvraag

Op 28 februari 1994 ontving de Gezondheidsraad het verzoek van de toenmalige Staatssecretaris van WVC hem, met het oog op actualisering van het IVF-Planningsbesluit en toekomstige wetgeving op dit terrein, te informeren over de stand van de wetenschap inzake kunstmatige voortplanting. De adviesaanvraag (bijlage A) heeft een brede strekking. Behalve over de reeds gangbare IVF, is de commissie gevraagd zich uit te spreken over nieuwe ontwikkelingen, waaronder de toepassing van ICSI bij verminderde vruchtbaarheid van de man en IVF in combinatie met pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Ook is haar gevraagd aan te geven welke nieuwe ethische en maatschappelijke vragen op deze ontwikkelingen betrekking hebben.

1.2 De commissie

Op 10 mei 1994 heeft de toenmalige Vice-voorzitter van de Gezondheidsraad de commissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' (hierna te noemen: de commissie) geïnstalleerd en deze opgedragen een advies ter beantwoording van de aanvraag van de staatssecretaris op te stellen. De commissie heeft 29 keer vergaderd (mei 1994 - februari 1998). Met het oog op de in dit derde advies aan de orde gestelde onderwerpen is dr MHEC Pieters, deskundige op het gebied van de embryologie en genetische diagnostiek tot de commissie toegetreden. De commissie heeft zich laten voorlichten door twee externe deskundigen. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B.

1.3 Opzet van dit advies

Het voorliggende advies is het derde en laatste in een reeks van drie adviezen waarmee de commissie de haar voorgelegde adviesaanvraag beantwoordt. Het eerste verscheen op 19 juni 1996 en was geheel gewijd aan ICSI (GR96). Het tweede advies, verschenen op 10 februari 1997, bevatte de bouwstenen voor een nieuw Planningsbesluit IVF (GR97a). In dit derde advies bespreekt de commissie verschillende aspecten van onderzoek op het terrein van IVF.

In de eerste plaats gaat zij uitvoerig in op de stand van de wetenschap inzake de ontwikkeling van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Daarbij gaat het om een methode die zelf niet behoort tot het moderne arsenaal aan kunstmatige voortplantingstechnieken, maar die wel in nauwe relatie met IVF ontwikkeld wordt en ook niet goed zonder die laatste techniek denkbaar is. Vervolgens geeft de commissie een (zeker niet als uitputtend bedoeld) overzicht van onderzoek gericht op verbetering van de bestaande IVF-behandeling. Die verbeteringen zouden moeten leiden tot een grotere succeskans bij geringere belasting en kleinere risico's voor de vrouw. De vraag of introductie van nieuwe methoden en technieken in de kliniek verantwoord is, kan slechts worden beantwoord op grond van preklinisch onderzoek. De commissie merkt op dat dat onderzoek (waar het gaat om kunstmatige voortplanting) niet alleen bij dieren, maar ook met menselijke embryo's kan worden verricht. Dit roept de vraag op of, en zo ja onder welke voorwaarden, het gebruik van menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek aanvaardbaar is. In een afzonderlijk hoofdstuk gaat de commissie daar op in.

De commissie heeft zich in dit advies nadrukkelijk beperkt tot een bespreking van onderzoek in verband met de verdere ontwikkeling van PGD en de verbetering van IVF. Ook in het hoofdstuk over de aanvaardbaarheid van embryo-onderzoek is dat de invalshoek. Dit betekent dat de commissie zich onthouden heeft van uitspraken over tal van onderwerpen die weliswaar verband houden met menselijke voortplanting, maar buiten het in dit advies aangehouden kader vallen. Daartoe hoort ook een onderwerp dat thans zeer nadrukkelijk in de belangstelling staat, namelijk kloneren. In dit advies wordt daarover slechts zijdelings iets gezegd, namelijk bij de bespreking van de vraag of het mogelijk is door middel van embryosplitsing de kans op succes van de IVF-behandeling (bij sommige patiënten) te vergroten (3.1.5).

De commissie rondt haar adviestaak af met een beschouwing over de vraag in hoeverre de introductie van kunstmatige voortplantingstechnologie in ons land zorgvuldig verlopen is. Daarbij grijpt zij terug op analyses en conclusies uit haar twee eerdere adviezen.

Omdat bij de beschrijving van de diverse methoden en technieken het gebruik van technische termen onvermijdelijk is, is een terzake verklarende bijlage opgenomen (bijla-

ge C).

Pre-implantatie genetische diagnostiek

2.1 Inleiding

Pre-implantatie genetische diagnostiek (afgekort PGD)* is een methode die beoogt monogene of chromosomale aandoeningen op te sporen bij de eicel of bij het embryo *in vitro*. Voor PGD is dan ook een IVF-behandeling noodzakelijk**. Indien de uitkomst van de test daartoe aanleiding geeft, wordt afgezien van terugplaatsing (van het embryo) c.q. bevruchting (van de eicel). Op die manier wordt voorkomen dat de vrouw zwanger wordt van een kind met de desbetreffende aandoening. In 1989 heeft de Gezondheidsraad de eerste toepassingen van PGD in een Engelse kliniek gesignaleerd (GR89).

Dit hoofdstuk bevat een uitvoerige bespreking van de stand van de wetenschap. Daarbij wordt ingegaan op de betrouwbaarheid van PGD, de veiligheid van de methode voor het nageslacht en de vraag voor welke mogelijke doelgroepen PGD wordt ontwikkeld. Specifiek ethische vragen hebben betrekking op de aanvaardbaarheid van de methode (het wegnemen van cellen bij menselijke embryo's) en de criteria voor selectie van na PGD terug te plaatsen embryo's.

* De methode staat ook wel bekend als pre-implantatie diagnostiek, afgekort PID. De commissie hanteert de uitvoerige benaming en sluit daarmee aan bij de internationale literatuur. De afkorting PID leidde tot verwarring met de overeenkomstige afkorting die in de gynaecologie gehanteerd wordt voor Pelvic Inflammatory Disease.

** Als alternatief voor het gebruik van embryo's die door middel van IVF zijn ontstaan, wordt in de literatuur ook de techniek van embryo-spoeling genoemd. Door embryo's die na natuurlijke bevruchting zijn ontstaan, uit de baarmoeder te spoelen kan men voor genetische diagnostiek de beschikking krijgen over embryo's die in het blastocyststadium verkeren (Bus85, Mug93). Aan embryo-spoeling kleven grote risico's (GR92).

De commissie realiseert zich dat de ontwikkeling van PGD ook de bredere maatschappelijke vraag oproept naar de implicaties van genetisch onderzoek gericht op het voorkómen van genetische aandoeningen bij het nageslacht. Zij rekent het echter niet tot haar taak daar in dit advies op in te gaan. De commissie gaat er van uit dat in ons land een breed gedragen consensus bestaat over de aanvaardbaarheid van genetisch onderzoek dat tot doel heeft individuen informatie te geven op grond waarvan zij weloverwogen beslissingen kunnen nemen inzake risico's voor hun eigen gezondheid of voor die van hun nageslacht (GR94a). Daarmee is de discussie over de wenselijkheid van een verdere verruiming van de mogelijkheden van dat onderzoek uiteraard niet bevestigd. Er is gewezen op de paradox dat de beschikbaarheid van prenataal onderzoek er toe kan leiden dat de keuzevrijheid van paren met een verhoogde kans op het krijgen van een gehandicapt kind eerder kleiner dan groter wordt (Rei96). Meer in het bijzonder met betrekking tot PGD is gewaarschuwd voor het gevaar van een hellend vlak in de richting van eugenetische selectie van terug te plaatsen embryo's (CCN86, Pau97, Tes92). Volgens de commissie verdienen deze vragen in de bredere maatschappelijke discussie over de introductie van nieuwe vormen van genetisch onderzoek aan de orde te worden gesteld.

Ook de juridische vragen die in algemene zin verbonden zijn met genetisch onderzoek, zoals het vraagstuk van privacybescherming met betrekking tot genetische informatie en het omgaan met genetische gegevens in het kader van keuringen en verzekeringen, blijven in dit advies onbesproken. Diverse commissies van de Gezondheidsraad zijn hier op ingegaan (GR89, GR93, GR94a).

2.2 PGD: drie varianten

Met de ontwikkeling van PGD is beoogd een alternatieve methode te creëren voor de genetische diagnostische methoden die in de prenatale zorg reeds jaren gangbaar zijn, zoals de vlokentest en vruchtwaterpunctie bij zwangeren. Belangrijk voordeel van PGD boven prenatale diagnostiek zou zijn dat bij PGD het paar ook bij een ongunstige uitslag niet voor de keus komt te staan een al begonnen zwangerschap al dan niet af te breken. Immers, bij PGD kan de diagnostiek al plaatsvinden vóórdat van zwangerschap sprake is. Op de verhouding tussen PGD en prenatale diagnostiek komt de commissie in dit hoofdstuk nog terug.

Toen de commissie 'Erfelijkheid' van de Gezondheidsraad in 1989 in signalerende zin inging op PGD, hadden haar opmerkingen vooral betrekking op diagnostiek bij het embryo dat in het vier- tot achtcellig stadium van ontwikkeling verkeert (GR89). Dit is slechts één variant van PGD. De literatuur kent thans drie varianten. Deze onderscheiden zich op het punt van het moment waarop het celmateriaal wordt afgenomen voor

het genetisch onderzoek. In bijlage C worden de hierna gebruikte 'technische' begrippen toegelicht.

- 1 Bij de *poollichaampje-biopsie* wordt de diagnostiek toegepast nog voor de bevruchting, vandaar dat de methode ook wel wordt aangeduid als: preconceptionele genetische diagnostiek. Na hormoonstimulatie worden diverse eicellen verkregen. Bij deze, nog onbevuchte, eicellen wordt het zogenoemde *eerste* poollichaampje weggenomen om diagnostiek op te verrichten. De eicellen die 'vrij' zijn van de gezochte afwijking, komen in aanmerking om bevrucht te worden. Het is mogelijk om de diagnostiek te herhalen bij het *tweede* poollichaampje. Dit ontstaat evenwel pas na de bevruchting. In dat geval kan dus niet meer van preconceptionele diagnostiek worden gesproken. (Als in het navolgende sprake is van poollichaampje-biopsie wordt bedoeld de biopsie van het *eerste* poollichaampje.)
- 2 Bij de *blastomeer-biopsie* vindt de genetische diagnostiek plaats op één of twee cellen die zijn afgenomen van het embryo in het stadium waarin dat uit zes tot tien cellen (blastomeren) bestaat. Meestal is dat op de derde dag na de bevruchting het geval. Alleen die embryo's die vrij zijn van de gezochte afwijking komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder.
- 3 Bij de *trofoblast-biopsie* worden de cellen voor de diagnostiek weggenomen in het blastocyststadium (menselijke embryo's bereiken dit stadium ongeveer op de vijfde dag na de bevruchting). Men noemt deze methode dan ook wel 'late biopsie', in onderscheid tot de 'vroeg' blastomeer-biopsie. In het blastocyststadium kan onderscheid gemaakt worden tussen de cellen waaruit zich het 'eigenlijke embryo' zal ontwikkelen, de embryoblast, en cellen die een rol zullen spelen bij het contact tussen embryo en buitenwereld, de trofoblast. Bij late biopsie worden alleen cellen weggenomen van de trofoblast, vandaar de naam trofoblast-biopsie. De cellen waaruit het eigenlijke embryo zich zal ontwikkelen, blijven onaangeroerd. Voordeel zou voorts zijn dat men kan beschikken over een redelijk aantal cellen (bijvoorbeeld tien), hetgeen de diagnostiek vergemakkelijkt.

2.3 Toepassingsgebieden

Sinds ongeveer 10 jaar wordt naar PGD, in de varianten van de poollichaampje-biopsie en de blastomeer-biopsie, preklinisch en klinisch onderzoek gedaan. Thans zijn daarbij wereldwijd veertien centra betrokken (Har96b, Ver93). PGD vindt vooral toepassing in Engeland, de VS en België, maar sinds enkele jaren ook in Nederland. Er zijn thans ruim honderd kinderen geboren na PGD (Han97).

Aanvankelijk richtte het klinisch onderzoek zich op paren met een individueel verhoogd risico op een kind met een ernstige monogene of chromosomale aandoening.

PGD zou mogelijk voor hen een nieuwe optie kunnen worden naast of in plaats van prenatale diagnostiek.

Omdat bij de poollichaampje-biopsie de diagnostiek plaatsvindt op erfelijk materiaal dat uitsluitend afkomstig is van de vrouw, is toepassing slechts zinvol als het er om gaat aandoeningen op te sporen die (ook) via de moeder worden overgedragen. Deze variant van PGD is toegepast onder meer bij dragerparen van taaislijmziekte, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, de ziekte van Tay-Sachs, retinitis pigmentosa en bij dragers van hemofilie A. Een Amerikaanse onderzoeksgroep is verantwoordelijk voor de toonaangevende publicaties rond de poollichaampje-biopsie (Ver90, Ver94).

Het onderzoek op het gebied van de blastomeer-biopsie richtte zich in eerste instantie op het voorkómen van bepaalde *geslachtsgebonden* erfelijke afwijkingen door selectie van embryo's op geslacht. In 1989 liet een Engelse onderzoeksgroep uit het Hammersmith Hospital in Londen weten de methode als eerste succesvol te hebben toegepast (Han89, Han90). Deze groep heeft thans de meeste ervaring met de blastomeer-biopsie (Han96). Ook andere, buitenlandse, onderzoeksgroepen hebben zich gericht op het ontwikkelen van de blastomeer-biopsie, evenals de vooralsnog enige Nederlandse onderzoeksgroep op dit gebied (zie 2.4). De diagnostiek heeft zich uitgebreid tot bepaalde *niet-geslachtsgebonden* monogene afwijkingen. Taai-slijmziekte neemt daarbij de grootste plaats in (Ao96, Han92). Andere aandoeningen waarop getest is in het kader van blastomeerbiopsie, zijn onder meer: ziekte van Tay-Sachs, Lesch-Nyhan-syndroom, hemofilie, spierdystrofie van Duchenne, fragiele X-syndroom, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, retinitis pigmentosa, thalassemie, familiale polyposis coli, myotone dystrofie, en de ziekte van Huntington (Gri92, Han97, IWG94, IWG96, Lis97, Sch96a).

Sinds ongeveer 1992 is er een onderzoeksgebied voor PGD bijgekomen. Uit onderzoek met restembryo's was gebleken dat een groot deel van de embryo's die na IVF tot stand zijn gekomen chromosomale afwijkingen vertoont. Vooral aneuploidie bleek opmerkelijk veel voor te komen bij embryo's die in het stadium van de klievingsdelingen verkeren (Del93, Mun93). Men verklaarde dit voor een belangrijk deel uit een direct verband tussen aneuploidie bij het embryo en de leeftijd van de vrouw (Mun95a, Mun95b, Mun95d). De hoge frequentie van chromosomale afwijkingen bij embryo's die in een vroeg ontwikkelingsstadium verkeren, heeft de gedachte opgeroepen dat *routinematige diagnostiek* op die afwijkingen bij paren die een IVF-behandeling ondergaan vanwege een vruchtbaarheidsstoornis zinvol zou kunnen zijn (IWG94). Het onderzoek op dit gebied heeft zich primair gericht op paren met een als gevolg van de leeftijd van de vrouw verhoogd risico op bepaalde chromosomale afwijkingen bij het embryo (IWG96, Man96, Ver94). Men hoopt met dit onderzoek bij te dragen tot het verbeteren van de succeskans van IVF bij de betrokken groep. Er kunnen twee onderzoekslijnen onderscheiden worden: de lijn van de poollichaampje-biopsie en die van de blastomeer-

biopsie. De eerste is er op gericht bepaalde chromosomale afwijkingen (aneuploidie) op te sporen bij de eicellen, derhalve reeds vóór de bevruchting (Mun95c, Ver96b). Bij de tweede gaat het er om chromosomale afwijkingen op te sporen die ontstaan zijn na de bevruchting (Gia97). Ook wordt wel gesuggereerd om beide biopsiemethoden te combineren (Reu96, Ver96a). Het klinisch onderzoek op het terrein van PGD heeft zich vooral op dit toepassingsgebied geconcentreerd (IWG96).

Het onderzoek op het gebied van trofoblast-biopsie beperkt zich vooralsnog tot preklinisch onderzoek, dat wil zeggen: het *in vitro* 'doorkweken' van menselijke restembryo's tot het blastocyststadium (dag 5 à 6 na de bevruchting) met als doel de biopsie te kunnen verrichten. Uit de geringe gegevens kan geconcludeerd worden dat dit 'doorkweken' bij relatief weinig embryo's lukt. Het gevolg is dat er slechts een beperkt aantal embryo's beschikbaar is voor diagnostiek en een nog kleiner aantal voor terugplaatsing (Dok90, Geb95, Pic95, Ver94).

2.4 Stand van zaken in Nederland

In Nederland is slechts één academisch ziekenhuis (inclusief universiteit en de stichting klinische genetica) actief betrokken bij de ontwikkeling van PGD, te weten het academisch ziekenhuis Maastricht (AZM). De onderzoeksplannen kwamen in 1988 in de publiciteit. De discussie over deze plannen is een belangrijke aanleiding geweest tot het instellen, in 1989, van de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO) door de toenmalige Minister van Volksgezondheid (EK88). In 1990 heeft de KEMO een onderzoeksvoorstel inzake blastomeer-biopsie uit het AZM ter beoordeling voorgelegd gekregen. Dit voorstel beperkte zich tot dierexperimenteel onderzoek en onderzoek met menselijke gameten en restembryo's. De KEMO heeft — onder voorwaarden — ingestemd met het onderzoeksprotocol (KEM91). In 1994 adviseerde de KEMO positief over het klinische onderzoek (KEM94). In diezelfde periode zijn de Maastrichtse onderzoeksplannen onderwerp van politieke discussie geweest, mede in verband met de voorbereiding van een wetsvoorstel inzake handelingen en wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's (Handelingen Tweede Kamer 93-94, 23016). In 1995 is het AZM begonnen met het onderzoek van blastomeer-biopsie in de kliniek. Men ging daarbij uit van een protocol met strikte inclusiecriteria in lijn van het eerdergenoemde KEMO-advies: ernstige geslachtsgebonden aandoeningen, taaislijmziekte en het fragiele X-syndroom (Eve97).

Thans is blastomeer-biopsie in het AZM in het kader van een onderzoek bij 22 paren toegepast. Het ging vooral om diagnostiek met betrekking tot geslachtsgebonden erfelijke aandoeningen. Het betrof 33 cycli waarin eicelpunctie, biopsie en diagnostiek mogelijk was, en 27 terugplaatsingen van gezonde embryo's met als resultaat 5 doorgaande zwangerschappen en 2 geboorten (mondelijke informatie van dr JPM Geraedts).

Voorzover de commissie bekend, zijn in Nederland enkele andere academische centra geïnteresseerd in de ontwikkeling van PGD, maar zijn daar nog geen onderzoeksactiviteiten ondernomen.

2.5 Effectiviteit

Omdat PGD genetische diagnostiek en kunstmatige voortplanting in zich verenigt, onderscheidt de commissie twee elementen van effectiviteit: de mate waarin de diagnostiek betrouwbaar is en de kans dat een zwangerschap ontstaat die uitmondt in de geboorte van een (gezond) kind.

2.5.1 *Betrouwbaarheid diagnostiek*

De betrouwbaarheid van PGD hangt in hoge mate af van de betrouwbaarheid van de gebruikte methode van genetische diagnostiek. Is de diagnose fout-positief dan wordt het embryo ten onrechte niet teruggeplaatst. Een fout-negatieve diagnose betekent mislukking van de beoogde risicoreductie.

De genetische diagnostiek bij PGD is complex omdat deze moet plaatsvinden op een zeer beperkte hoeveelheid celmateriaal, veelal afkomstig van slechts één cel, en omdat de beschikbare tijd beperkt is (1 tot 2 dagen) met het oog op terugplaatsing van het in kweek gehouden embryo. PGD werd dan ook pas mogelijk toen bepaalde DNA-technieken tot ontwikkeling gebracht waren. Zo'n techniek was de PCR (polymeraseketting reactie). Met PCR is het mogelijk de genetische informatie van een cel vele malen te vermenigvuldigen (amplificeren). Een andere benaming is dan ook DNA-amplificatie. Van de aanvang af is deze DNA-diagnostiek gebruikt bij PGD.

Een tweede diagnostische techniek, die vanaf 1992 in het kader van PGD gebruikt wordt, is FISH: fluorescentie-in situ-hybridisatie*. Deze techniek is gebaseerd op het herkennen van grotere specifieke DNA-fragmenten in de cel die onder de microscoop zichtbaar gemaakt kunnen worden. Dankzij sterke verbeteringen heeft deze techniek veel bijgedragen aan de ontwikkeling van PGD. De diagnostiek met FISH kan binnen een werkdag worden uitgevoerd.

Beide diagnostische technieken kennen hun eigen toepassingsgebied. PCR wordt vooral gebruikt bij het opsporen van monogene aandoeningen (genmutaties). FISH is de aangewezen methode voor het opsporen van (numerieke en structurele) chromosoomafwijkingen en voor geslachtsbepaling.

* De commissie beperkt zich hier tot het aangeven van de bekendste en meest gebruikte diagnostische methoden: PCR en FISH. Varianten daarop zoals multiplex PCR, PEP (primer extension preamplification) en PRINS (primed in-situ labeling) blijven buiten beschouwing.

PCR en FISH zijn niet 100 procent betrouwbaar. Bij PCR kunnen fout-diagnoses optreden ten gevolge van het falen van het vermenigvuldigingsproces. In de literatuur wordt vooral aandacht gevraagd voor de mogelijkheid dat in het vermenigvuldigingsproces slechts één van de twee allelen betrokken is (Gri96, Han96, Lis97, Str94). Een andere mogelijke oorzaak van een fout-diagnose (fout-positief of fout-negatief) is contaminatie, bijvoorbeeld door een zaadcel. Beide mogelijke problemen van PCR komen niet voor bij FISH. FISH kan leiden tot fout-negatieve diagnoses onder meer door het probleem van overprojectie. Hiervan is sprake als de fluorescentiesignalen zo dicht bij elkaar liggen dat de beoordeling daarvan bemoeilijkt wordt.

In de loop van de jaren is veel gedaan om de betrouwbaarheid van PCR te verhogen. Zo is men er in het kader van de blastomeer-biopsie toe over gegaan om de diagnostiek indien mogelijk op twee cellen van het embryo in het blastomeer stadium te verrichten (Gri96, Han96). Spermacontaminatie wordt vermeden bij de keuze voor ICSI als bevruchtingsmethode (IWG94).*

Behalve de technische onvolkomenheden kunnen 'biologische' factoren tot fout-diagnoses leiden. In de literatuur signaleert men in dit verband het probleem van mozaïcisme (Har95, Mun94). Dit verschijnsel houdt in dat de cellen van het embryo een verschillende chromosomale samenstelling hebben. Geconcludeerd kan worden dat in een behoorlijk aantal gevallen van blastomeer-biopsie (mogelijk 25 tot 50%) de cellen waarop de diagnostiek plaatsvindt niet representatief zijn voor het gehele embryo (Har95, Har96a, Mun94). Nader onderzoek op dit gebied is van groot belang. Duidelijk moet worden wat de implicaties zijn van mozaïcisme voor de blastomeer-variant (en de trofoblast-variant) van PGD. Het lijkt in ieder geval nodig om indien mogelijk twee cellen te onderzoeken. Men kan dan uitsluitend embryo's gebruiken die tenminste in het acht-cellig stadium verkeren. Een essentiële vraag is in hoeverre mozaïcisme een normale embryonale ontwikkeling in de weg staat. Mozaïcisme zou een beperkt probleem zijn voor blastomeer-biopsie als de afwijkende cellen niet betrokken zijn in de ontwikkeling van de binnenste cellaag, waaruit het eigenlijke embryo zich ontwikkelt (Jam94, Mun94).

Bij poollichaampje-biopsie, indien deze gericht is op diagnostiek van monogene aandoeningen, speelt het biologische probleem van *crossing over* een rol (Ger94). Gewoonlijk kunnen het eerste poollichaampje en de eicel beschouwd worden als elkaars 'genetische tegenpool'. Dit wil zeggen dat als de genmutatie (het mutante allel) in het poollichaampje aangetroffen wordt, deze ontbreekt in de eicel. In dat geval komt de eicel voor bevruchting en vervolgens terugplaatsing in aanmerking. Het is echter mogelijk dat tijdens de rijpingsdelingen van de eicel uitwisseling van genetische informatie (van de allelen) heeft plaatsgevonden binnen een chromosomenpaar. Men noemt dit: *cros-*

* De commissie heeft uit mondelinge bronnen vernomen dat de meeste centra zijn overgegaan tot de keus voor ICSI als bevruchtingsmethode in die gevallen waarin de diagnostiek met PCR wordt verricht.

sing over. Er ontstaan nieuwe combinaties van genen: recombinatie. Dit kan tot gevolg hebben dat het eerste poollichaampje en de eicel niet elkaars ‘genetische tegenpool’ zijn. De diagnostiek via poollichaampje-biopsie schiet dan tekort (AFS94, Coh91).

In enkele buitenlandse centra wordt in aanvulling op diagnostiek op het eerste poollichaampje ook diagnostiek op het tweede poollichaampje verricht (IWG96, Ver95a). Dit ontstaat pas na de bevruchting. In de literatuur is nog niet uitgekristalliseerd of diagnostiek op het tweede poollichaampje in aanvulling op diagnostiek op het eerste poollichaampje een adequate procedure is en in hoeverre deze procedure als het gaat om bepaalde aandoeningen de voorkeur zou verdienen boven de blastomeer-biopsie (Ang94).

2.5.2 *Kans op doorgaande zwangerschap*

Uit de literatuur blijkt dat er inmiddels wereldwijd ruim honderd kinderen geboren zijn na succesvolle toepassing van poollichaampje- of blastomeer-biopsie (Han97). De literatuur geeft zeer weinig inzicht in de implantatiekans per embryo en de kans op een doorgaande zwangerschap na PGD. Niet uitgesloten is dat PGD deze kansen negatief beïnvloedt in vergelijking tot gewone IVF (Har96b). Nader onderzoek is nodig teneinde de positie van PGD ten opzichte van prenatale diagnostiek te kunnen bepalen en om inzicht te krijgen in de vraag in hoeverre *routinematige* toepassing van PGD bij (oudere) IVF-vrouwen verdedigbaar is (Reu96). Dit onderzoek is alleen zinvol indien de gegevens adequaat geregistreerd worden, waarbij rekening gehouden moet worden met factoren als de leeftijd van de vrouw en het aantal terug te plaatsen embryo’s.

2.6 **Mogelijke nadelige gevolgen**

2.6.1 *Voor het embryo*

Aan de ontwikkeling van PGD is dierexperimenteel onderzoek en onderzoek met menselijke restembryo’s voorafgegaan. Dit heeft zich evenwel voornamelijk beperkt tot *blastomeer-biopsie*. Onderzocht is of het afnemen van één of meer cellen van het embryo in het blastomeer stadium schadelijke gevolgen heeft voor het embryo *in vitro*. Gebleken is uit onderzoek met muizenembryo’s dat de biopsie in het achtcellig stadium geen nadelige gevolgen heeft voor de verdere ontwikkeling van het embryo (Tak92). Uit onderzoek met menselijke restembryo’s kwamen aanwijzingen van een vertragend effect op de klievingsdelingen als gevolg van de biopsie (Fir91, Tar92). Het embryo dat na de biopsie overblijft, is in principe in staat om na implantatie uit te groeien tot een volwaardige vrucht (Pie97).

Over de eventuele schadelijke gevolgen van het verwijderen van het poollichaampje in het kader van *poollichaampje-biopsie*, is veel minder bekend. In de literatuur wordt

uit dierexperimenteel onderzoek en onderzoek met menselijke restembryo's geconcludeerd dat het verwijderen van het poollichaampje geen nadelige invloed lijkt te hebben op de bevruchtungskans van de eicel. Ook het delingsproces na bevruchting (blastocystvorming) zou er geen schade van ondervinden (Ver91, Ver94). De commissie is van mening dat nader preklinisch onderzoek wenselijk is, alvorens deze variant in ons land in het kader van klinisch onderzoek geïntroduceerd wordt.

In theorie lijkt het aannemelijk dat *trofoblast-biopsie* geen schadelijke gevolgen voor het embryo zal hebben, omdat de cellen die het embryo gaan vormen bij deze variant onaangeroerd blijven. De schaarse onderzoeksresultaten, voornamelijk dierexperimenteel, op dit gebied bevestigen dit voorlopig (Per91). Het spreekt vanzelf dat nader preklinisch onderzoek nodig is, alvorens met deze variant de stap naar de kliniek gemaakt kan worden.

2.6.2 *Voor het kind*

PGD gaat, zoals gezegd, gepaard met IVF of — in bepaalde gevallen — met ICSI. Het is niet uitgesloten dat deze kunstmatige-bevruchtingstechnieken gevolgen voor de daaruit geboren kinderen hebben. De commissie is hier in haar eerdere adviezen uitvoerig op ingegaan. Zij heeft in dat verband gepleit voor follow-up onderzoek (GR96, GR97a). In hoeverre PGD mogelijke schadelijke effecten toevoegt, is niet bekend. Het aantal kinderen geboren na toepassing van blastomeer-biopsie en poollichaampje-biopsie is te gering om harde conclusies te kunnen trekken en bovendien zijn deze kinderen nog zeer jong. De literatuur is op dit punt erg mager (Gri94, Sou96a, Sou96b). De commissie meent dat nader onderzoek naar mogelijke schadelijke gevolgen voor de kinderen van groot belang is. Adequaat onderzoek op dit terrein impliceert dat aandacht moet uitgaan naar de juiste controlegroepen. Het is noodzakelijk dat de centra die wereldwijd PGD toepassen hun gegevens verzamelen volgens uniforme richtlijnen inzake classificering van aangeboren afwijkingen, definiëring van zwangerschapsduur, lange termijn effecten, enz. Deze gegevens dienen bijeen gebracht te worden in de reeds bestaande PGD-registratie van de internationale werkgroep voor PGD.

2.6.3 *Voor de vrouw*

De mogelijk schadelijke effecten en risico's van PGD voor de vrouw zijn geheel toe te schrijven aan de noodzakelijke IVF-behandeling. De commissie verwijst op dit punt naar haar eerdere advies (GR97a). Het staat buiten kijf dat PGD een belastende methode is voor de vrouw. Vooral de psychosociale belasting vraagt naar de mening van de commissie aandacht. Het zal verschil uitmaken of de vrouw vruchtbaar is en PGD ondergaat als mogelijk alternatief voor prenatale diagnostiek dan wel of de vrouw een medi-

sche grond heeft voor IVF (of ICSI) en daarbij vanwege een leeftijdsindicatie PGD ondergaat. De commissie is van mening dat in de literatuur over de onderzoeksgegevens van PGD meer aandacht moet uitgaan naar de door vrouwen ervaren belasting van PGD (Mie93).

2.7 De mogelijke toekomstige doelgroepen

In paragraaf 2.3 heeft de commissie aangegeven dat de toepassing van PGD in de loop der jaren uitgebreid is. Het onderzoek richtte zich aanvankelijk op het gebied dat vergelijkbaar is met de indicaties op *individueel* niveau voor de gangbare vormen van prenatale diagnostiek. Het is uitgebreid met *routinematige* toepassing van PGD bij paren met een vruchtbaarheidsstoornis met het oog op aan de leeftijd van de vrouw gerelateerde chromosomale afwijkingen. De commissie onderscheidt dan drie mogelijke doelgroepen voor PGD:

1. Normaal vruchtbare paren die een aantoonbaar individueel verhoogde kans hebben op het krijgen van een kind met een monogene of chromosomale afwijking en die de voorkeur geven aan PGD boven prenataal onderzoek. Aan deze voorkeur kunnen verschillende redenen ten grondslag liggen. Zo kan een paar principiële bezwaren hebben tegen abortus provocatus. Door te kiezen voor PGD zou het paar, anders dan bij prenataal onderzoek, niet geconfronteerd worden met de beslissing om al dan niet een abortus te laten plaatsvinden. Voorts is het mogelijk dat een paar al eerder, of zelfs meerdere malen, geconfronteerd is geweest met de keus voor abortus provocatus vanwege de uitslag van een prenataal onderzoek. Deze situaties zijn psychisch zeer belastend.

De commissie vindt het gerechtvaardigd om PGD voor deze doelgroep verder te ontwikkelen. Het doel van PGD is dan ernstig leed bij kinderen en hun ouders te voorkomen. Naar de mening van de commissie is het aan de ouders om de afweging te maken tussen prenatale diagnostiek en PGD. Bij deze afweging spelen complexe factoren een rol, zoals enerzijds het al genoemde gegeven dat prenatale diagnostiek kan leiden tot confrontatie met de abortusvraag, en anderzijds het feit dat PGD gepaard gaat met IVF en nog in een onderzoeksstadium verkeert. Dit laatste brengt met zich mee dat toepassing van PGD vooralsnog niet betekent dat er geen grond meer is voor prenataal onderzoek. Zolang PGD het stadium van onderzoek nog niet ontgroeid is, dient prenataal onderzoek aan het paar aangeboden te worden met adequate informatie over het belang ervan ten opzichte van de risico's. De commissie kan nog niet overzien of PGD in de toekomst daadwerkelijk prenataal onderzoek of een gedeelte daarvan kan vervangen (Bal97). Zij acht het niet onwaarschijnlijk dat PGD een extra optie wordt naast de reeds bestaande vormen van prenatale diagnostiek. Ook als de diagnostiek niet honderd procent betrouwbaar is, en dus bevestiging behoeft in prenataal onderzoek, mag worden

verwacht, dat toepassing van PGD ertoe zal leiden dat ouders zich minder vaak gesteld zullen weten voor de beslissing de zwangerschap al dan niet af te breken.

Wat betreft het onderhavige toepassingsgebied heeft de commissie zich afgevraagd of er reden is dit voor PGD anders in te vullen dan voor de gangbare praktijk van de prenatale diagnostiek. Zij heeft kennisgenomen van de adviezen van de KEMO over het in Maastricht uitgevoerde onderzoek naar PGD. De KEMO adviseerde, vanwege de nog zeer beperkte klinische onderzoekservaring en de vele onzekerheden die er rond PGD waren, het klinisch onderzoek voorsnog te beperken tot ernstige onbehandelbare erfelijke aandoeningen (KEM91, KEM94). De commissie is van mening dat er op grond van de huidige stand van wetenschap geen reden is deze, door de KEMO geformuleerde, beperking voor het huidige klinische onderzoek op het gebied van PGD te handhaven. Zij vindt dat het onderzoek op het gebied van PGD wat betreft de inclusiecriteria in beginsel overeen kan komen met de gangbare medische indicaties voor prenatale diagnostiek met uitzondering van die welke berust op de leeftijd van de vrouw (Wer97)*.

De commissie benadrukt dat PGD voorsnog in het kader van een onderzoeksprotocol dient plaats te vinden. Een concreet onderzoeksvoorstel moet op wetenschappelijke en ethische gronden getoetst worden. De commissie is van mening dat deze toetsing, bij de huidige stand van wetenschap en vanwege de zeer beperkte deskundigheid op het gebied van PGD in Nederland, door de Centrale Commissie, die ingesteld wordt op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, moet worden verricht.

2. Paren die vanwege een vruchtbaarheidsstoornis in aanmerking komen voor een IVF- (of ICSI-)behandeling én die een aantoonbaar individueel verhoogde kans hebben op het krijgen van een kind met een genetische aandoening. Net als bij de vorige doelgroep dient PGD hier het belang om ernstig leed bij kinderen en hun ouders te voorkomen. De commissie vindt het dan ook gerechtvaardigd om PGD voor deze doelgroep verder te ontwikkelen. Zij ziet daarbij een toepassingsgebied dat overeenkomt met dat van de eerstgenoemde patiëntengroep. Ook hier geldt dat concrete onderzoeksvoorstellen nodig zijn die getoetst moeten worden op wetenschappelijke en medisch-ethische gronden.

3. Paren die vanwege een vruchtbaarheidsstoornis in aanmerking komen voor een IVF- (of ICSI-)behandeling, waarbij *routinematig* PGD toegepast wordt met het oog op een verhoogde kans op chromosomale afwijkingen bij het embryo ten gevolge van de leeftijd van de vrouw. Deze vorm van PGD wordt ook wel pre-implantatie genetische screening (PGS) genoemd (Wer95). PGS kan twee doelstellingen hebben. In de eerste plaats kan het paar geïnformeerd worden over de eventuele aanwezigheid van bepaalde chro-

* De gangbare indicaties voor prenatale diagnostiek zijn vastgelegd in een overeenkomst tussen de Zorgverzekeraars Nederland en de Vereniging Klinische genetica io., gesloten in november 1995.

mosomale afwijkingen bij de voor bevruchting beschikbare eicellen (poollichaampje-biopsie) of de voor terugplaatsing beschikbare embryo's (blastomeer-biopsie). Zo kan voorkomen worden dat de vrouw zwanger wordt van een kind met een bepaalde chromosomale afwijking. De tweede doelstelling betreft het verhogen van de succeskans van IVF door een extra selectiemiddel voor de embryo's te hanteren. Het is immers bekend dat zwangerschappen die ontstaan uit IVF-embryo's vaak in een vroeg stadium (eerste trimester) in een miskraam eindigen. Indien kan worden vermeden dat chromosomaal afwijkende embryo's worden teruggeplaatst, kan ook bij oudere vrouwen worden volstaan met het terugplaatsen van niet meer dan twee embryo's (in plaats van drie bij het huidige terugplaatsbeleid; GR97a). Op die manier kan tevens een verdere reductie worden bereikt van het aantal meerlingzwangerschappen dat na IVF ontstaat.

Ten aanzien van de eerste doelstelling meent de commissie dat de parallel met de gangbare, algemeen geaccepteerde, prenatale screening vanwege de leeftijd van de vrouw in hoge mate opgaat. Wat betreft de tweede doelstelling onderschrijft de commissie het belang van het bevorderen van de succeskans van IVF en het terugdringen van meerlingzwangerschappen. De commissie wijst er evenwel met nadruk op dat het onderzoek naar de waarde van PGD in deze context wereldwijd nog in het beginstadium verkeert (2.3). Hoewel niet uitgesloten kan worden dat PGS mogelijk ook van belang kan zijn voor jongere vrouwen die een IVF-behandeling ondergaan, richt het onderzoek zich thans nog geheel op de groep vrouwen die een evident verhoogd risico hebben op aneuploidie bij het embryo. De commissie gaat er van uit dat eventuele concrete onderzoeksplannen op dit toepassingsgebied zich, naar analogie van prenatale diagnostiek, vooralsnog tot de groep vrouwen van 36 jaar en ouder zullen beperken. Van groot belang in dit verband is onderzoek naar de implicaties van mozaïcisme voor de betrouwbaarheid van de diagnostiek op chromosomale afwijkingen.

2.8 Aanvaardbaarheid van invasieve handelingen bij de biopsie-varianten

Het is inherent aan PGD dat celmateriaal wordt afgenomen voor diagnostisch onderzoek. De biopsie impliceert dat er invasieve handelingen plaatsvinden op de eicel of het embryo. In par 2.6 is de commissie ingegaan op de mogelijke schadelijke gevolgen daarvan. Hier bespreekt zij de vraag of de invasieve handelingen als zodanig aanvaardbaar zijn. Bij *poollichaampje-biopsie* wordt het eerste poollichaampje gebruikt, een zustercel van de onbevruchte eicel. De eicel als zodanig komt geen bijzondere beschermwaardigheid toe, evenmin als het poollichaampje. Omdat het poollichaampje bij de bevruchting geen rol speelt en toch verloren zou zijn gegaan, ziet de commissie geen morele bezwaren tegen deze vorm van biopsie. Als diagnostiek op het tweede poollichaampje wordt verricht, heeft bevruchting plaatsgevonden. Ervan uitgaande dat de biopsie geen gevolgen heeft voor de bevruchte eicel (deze blijft intact), acht de commis-

sie deze vorm van biopsie in moreel opzicht vergelijkbaar met de biopsie van het eerste poollichaampje. Ook de invasieve handelingen die in het kader van *trofoblast-biopsie* nodig zijn, roepen bij de commissie geen morele bedenkingen op. Bij deze vorm van biopsie worden cellen afgenomen van dat gedeelte van de blastocyst (de trofoblast) waaruit ontwikkelingsondersteunende weefsels (zoals de placenta) ontstaan. De cellen die direct bijdragen aan de vorming van het ‘eigenlijke embryo’ blijven daarbij buiten schot. Naar de mening van de commissie kan deze vorm van PGD beschouwd worden als een zeer vroeg uitgevoerde vlokcentest.

Bij *blastomeer-biopsie* roepen de benodigde invasieve handelingen meer discussie op. Er is wel gesteld dat de cellen van het embryo in het stadium waarin (bij deze variant) de biopsie wordt verricht (het stadium van de klievingsdelingen) nog alle ‘totipotent’ zouden zijn (CDA92). Indien daaronder wordt verstaan dat elk van die cellen tot een afzonderlijk organisme zou kunnen uitgroeien, zou iedere van het embryo losgemaakte cel zelf ook als een embryo moeten worden beschouwd (CDA92, Har94). Dit zou betekenen dat bij PGD in de blastomeer-variant niet zomaar enkele cellen van het embryo worden weggenomen, maar dat er met het wegnemen van iedere cel een nieuw embryo tot stand wordt gebracht, dat vervolgens wordt blootgesteld aan invasieve diagnostiek die het niet zal overleven.

De term ‘totipotentie’ wordt in verschillende betekenissen gebruikt, die in de discussie over de aanvaardbaarheid van PGD onvoldoende worden onderscheiden (Mau96, McL97)*. In de ontwikkelingsbiologie wordt er meestal onder verstaan: het vermogen van een cel om bij te dragen aan de vorming van alle verschillende weefsels in het lichaam, inclusief die van de kiembaan. Hiervoor wordt ook wel de term ‘pluripotentie’ gebruikt. Deze toti- of pluripotentie is een eigenschap van alle afzonderlijke cellen (blastomeren) van het vroege embryo in alle delingsstadia (2-cellig, 4-cellig, 8-cellig enz.). Ook de cellen uit de binnenste cellaag van de blastocyst (embryonale stamcellen) zijn in deze zin nog altijd totipotent (GR97b, Mau96). Wanneer de term echter wordt gebruikt in de al eerder aangehaalde betekenis: het vermogen van cellen om elk afzonderlijk uit te groeien tot een compleet nieuw organisme, dan gaat het om een eigenschap die al op een veel eerder moment tijdens de ontwikkeling van het embryo verloren gaat. Wanneer nog wel en wanneer niet meer van totipotentie in deze laatste betekenis gesproken kan worden is van soort tot soort verschillend en hangt af van het aantal cellen waaruit het embryo bestaat op het moment van blastocystvorming (McL97). Bij de muis is van totipotentie in deze zin geen sprake meer na het 2-cellig stadium, terwijl dat bij konijnen en schapen nog bij embryo’s van 5 tot 8 cellen wel het geval is. De overeenkomst tussen muis en mens waar het gaat om het patroon en tijdsverloop van de vroege embryonale ontwikkeling (relatief vroege blastocystvorming) maakt aannemelijk dat ook

* Het gaat in deze discussie uitsluitend om totipotentie als eigenschap van de cel als geheel (cellulaire totipotentie), niet om totipotentie als eigenschap van de celkern (nucleaire totipotentie) (Edw97).

de afzonderlijke cellen (blastomeren) van menselijke embryo's hun totipotentie (in de laatstgenoemde betekenis) al na enkele delingen verliezen. Een verdere aanwijzing daarvoor vormen de uitkomsten van een onderzoek met menselijke embryo's waarin, met het oog op het verkrijgen van meer celmateriaal voor PGD, cellen die waren gebiopteerd in het acht-cellig stadium zover mogelijk werden doorgekweekt. Hoewel een gedeelte van die cellen zich nog enkele malen deelde, was in geen geval sprake van een normale embryonale ontwikkeling (Geb95).

Uit het bovenstaande concludeert de commissie dat van totipotentie (opgevat als: het vermogen van cellen om elk afzonderlijk uit te groeien tot een nieuw organisme) bij de mens naar alle waarschijnlijkheid geen sprake meer is in het stadium (6 tot 10 cellen) waarin blastomeerbiopsie meestal wordt uitgevoerd. Op grond van de beschikbare gegevens kan echter niet met zekerheid worden gezegd dat in dat stadium gebiopteerde cellen dat vermogen niet meer hebben. Dit wil zeggen dat in de morele evaluatie van PGD (in de blastomeer-biopsie variant) rekening moet worden gehouden met de (als gezegd onwaarschijnlijke) mogelijkheid dat het uitvoeren van de biopsie equivalent is aan het doen ontstaan van een nieuw embryo, uitsluitend om het te gebruiken ten behoeve van diagnostisch onderzoek.

De commissie meent echter niet dat dit zou betekenen dat PGD in deze variant als moreel onaanvaardbaar moet worden beschouwd. Zij is van mening dat indien het uitvoeren van de biopsie het doen ontstaan van een nieuw embryo impliceert, deze implicatie moet worden afgewogen tegen het morele belang dat is gemoeid met het uitvoeren van de diagnostiek (Wer95). Voor de uitwerking van dit argument verwijst zij naar hoofdstuk vier, waar uitvoerig zal worden ingegaan op de vraag of het moreel aanvaardbaar is embryo's louter als onderzoeksmateriaal tot stand te brengen.

2.9 De selectie van embryo's

PGD impliceert selectie van embryo's voor terugplaatsing. Vanuit het oogmerk van PGD: het voorkomen van de geboorte van een kind met een bepaalde genetische aandoening, worden embryo's geselecteerd op afwezigheid van een bepaalde genmutatie of bepaalde chromosomale afwijkingen, of op geslacht ter voorkoming van een geslachtsgebonden aandoening bij het kind. Deze gronden zijn naar de mening van de commissie acceptabel omdat het gaat om het voorkomen van leed bij het toekomstige kind en de ouders.

Omdat PGD gepaard gaat met IVF, worden de embryo's voor terugplaatsing ook beoordeeld op uiterlijke, morfologische kenmerken. Dit is gerechtvaardigd met het oog op de kwaliteit van handelen bij IVF.

Wat langer meent de commissie te moeten stilstaan bij een tweetal gronden voor selectie van embryo's die in het kader van PGD pregnant naar voren komen. Is het

aanvaardbaar om ervoor te kiezen embryo's die slechts drager zijn van een recessief erfelijke aandoening (het toekomstige individu heeft de aandoening dan niet zelf, maar kan het gendefect wel aan een volgende generatie doorgeven) niet terug te plaatsen? Is het gerechtvaardigd als ouders door middel van PGD het geslacht van het toekomstige kind willen bepalen als daartoe een medische reden ontbreekt?

Over selectie op dragerschap van recessief erfelijke aandoeningen merkt de commissie op dat dit vraagstuk niet geheel nieuw is. Ook bij prenataal onderzoek is het aan de orde gesteld. Bij PGD heeft het evenwel een andere connotatie: de selectie van de embryo's die teruggeplaatst zullen worden is een directe verantwoordelijkheid van de arts en de informatie over dragerschap maakt veelal onderdeel uit van de uitslag van het diagnostisch onderzoek. Bij prenatale diagnostiek verkeert de arts veeleer in een uitvoerende positie; hij zal de keus aan de ouders overlaten en daar meestal in meegaan. Het is voorstelbaar dat ouders een abortus provocatus van een gezonde vrucht, die uitsluitend drager is van een aandoening, niet acceptabel vinden.

In beginsel vindt de commissie selectie op dragerschap op recessief erfelijke aandoeningen bij PGD niet onverantwoord, omdat daarmee toekomstig leed bespaard kan worden. Problematisch acht zij de situatie waarin de voor terugplaatsing meest geschikte embryo's dragerembryo's zijn en selectie op dragerschap er op neer zou komen dat alleen kwalitatief minder goede embryo's voor terugplaatsing overblijven. De arts kan vanuit zijn verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van handelen bezwaar hebben tegen het terugplaatsen van die laatste embryo's. De ouders daarentegen zouden kunnen aandringen op het starten van een nieuwe stimulatiecyclus. De commissie meent dat het relevant is om op dit punt onderscheid te maken tussen dragerschap van verschillende typen recessief erfelijke aandoeningen (Wer95):

- dragerschap van een autosomaal recessief erfelijke aandoening (bijvoorbeeld taaislijmziekte)
- dragerschap van een geslachtsgebonden recessief erfelijke aandoening (bijvoorbeeld de ziekte van Duchenne).

In het eerste geval is de kans dat een kind van zo'n drager de ziekte heeft gering (minder dan 1%), omdat de kans daarop pas reëel wordt als ook de partner drager is van een mutatie in hetzelfde gen. In het tweede geval is de kans dat een vrouwelijke draagster de ziekte aan haar kinderen overdraagt aanzienlijk, te weten 50% voor iedere zoon.

De commissie vindt dat in principe geen nieuwe stimulatiecyclus moet worden gestart als er morfologisch goede embryo's beschikbaar zijn die drager zijn van een autosomaal recessief erfelijke aandoening. Dit op grond van de overweging dat de kans dat leed zal worden toegebracht aan het nageslacht zo klein is dat het niet opweegt tegen de risico's en belasting van een nieuwe behandelingscyclus. Zou het daarentegen gaan om dragerschap van een geslachtsgebonden recessief erfelijke aandoening, dan staat het

aan een nieuwe cyclus verbonden risico niet in verhouding tot de kans op toevoegen van leed bij het nageslacht als gevolg van terugplaatsing van dragerembryo's. In dat geval kan de commissie zich vinden in de keus voor een nieuwe cyclus.

Enkele jaren geleden bracht de Gezondheidsraad advies uit over geslachtskeuze om niet-medische redenen (GR95). In dat advies wordt ingegaan op de mogelijkheid dat de arts bij de selectie van terug te plaatsen embryo's na PGD het verzoek van de ouders krijgt rekening te houden met hun voorkeur voor een jongetje of een meisje (geslachtsselectieve terugplaatsing om niet-medische redenen). De commissie kan zich vinden in de stellingname van dat eerdere advies. Er moet verschil gemaakt worden tussen de situatie waarin het geslacht bekend is en zonder nadere verrichtingen kan worden 'meegenomen' in de selectie die toch al aan de terugplaatsing voorafgaat, en de situatie waarin daarvoor aanvullende geslachtsdiagnostiek nodig zou zijn. In het eerste geval wordt van de arts weinig meer gevraagd dan de keuze van de ouders te respecteren. De arts mag daarin, naar de mening van de commissie, meegaan. Anders ligt het wanneer ter bepaling van het geslacht een afzonderlijke verrichting noodzakelijk is zonder dat daarvoor een medische reden bestaat.

De commissie wijst er op dat het paar van te voren duidelijk moet worden geïnformeerd over de criteria die het centrum hanteert ten aanzien van de selectie van terug te plaatsen embryo's na PGD. Daarbij moet tevens worden aangegeven hoe zal worden omgegaan met de situatie waarin de diagnostiek niet tot een informatieve uitslag heeft geleid.

2.10 Wet- en regelgeving

De commissie vraagt hier aandacht voor de wet- en regelgeving die van toepassing is op de ontwikkeling van PGD.

In de eerste plaats is dan relevant dat PGD, in de drie besproken varianten, beschouwd wordt als nog te verkeren in het stadium van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Als een variant van PGD aangeboden wordt in het kader van een klinisch onderzoek is de toekomstige Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) van toepassing (EK98). Het concrete onderzoeksvoorstel dient dan getoetst te worden volgens de criteria van die wet. De WMO voorziet in een Centrale Commissie voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze toetst in eerste aanleg onderzoek ten aanzien waarvan 'schaarse deskundigheid' bestaat (artikel 2 lid 2b). Naar de mening van de commissie is dit het geval bij PGD: onderzoek op dit gebied dient voorlopig door de Centrale Commissie getoetst te worden. Een onderzoeksvoorstel op het gebied van onderzoek met menselijke embryo's (preklinisch onderzoek) valt vooralsnog buiten het kader van de WMO; de beoogde Wet handelingen met gameten en embryo's zou hierop van toepassing zijn. Ook ten aanzien van concrete voorstellen van onderzoek

waarbij gebruik gemaakt wordt van menselijke gameten en embryo's acht de commissie toetsing door de Centrale Commissie aangewezen.

Een tweede type van regelgeving die van toepassing is op PGD zijn ministeriële regelingen op grond van artikel 2 of 5 van de Wet bijzondere medische verrichtingen (WBMV). Deze bepalingen hebben artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen vervangen (Stb97). Het klinisch onderzoek op het gebied van PGD kan thans alleen plaatsvinden in centra die een vergunning hebben op grond van het Planningsbesluit IVF. Naar verwachting wordt het vigerende besluit binnenkort herzien.

De commissie signaleert dat het DNA-onderzoek dat in het kader van PGD wordt verricht thans niet onder de reikwijdte van het Planningsbesluit Klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering (van 30 maart 1994) valt. Zij meent dat uitbreiding van die reikwijdte past in de doelstellingen van het planningsbesluit. Mocht PGD ooit het stadium van onderzoek ontgroeien, dan lijkt een vergunningensysteem op grond van artikel 2 van de nieuwe wet raadzaam, gezien het belang van bundeling van expertise op technisch gebied en op het gebied van counselling en gezien het belang van protocollering in verband met de ethische en maatschappelijk aspecten.

Ten slotte heeft de commissie zich beraden op de vraag of de Wet bevolkingsonderzoek (WBO) van toepassing is op PGD (Stb92). Dat PGD vooralsnog in het kader van onderzoek dient te worden aangeboden, maakt die vraag niet irrelevant. De wet is ook van toepassing op bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is. De WBO voorziet in een vergunningensysteem voor risicovol bevolkingsonderzoek. De reikwijdte van de wet is in beginsel breed: er is sprake van bevolkingsonderzoek als een medisch onderzoek wordt verricht ter uitvoering van een aan een groep personen gedaan aanbod dat gericht is op het opsporen van ziekten of risico-indicatoren ten behoeve van de te onderzoeken personen. Genetische screening valt er onder, alsmede prenatale screening van vrouwen van 36 jaar en ouder. In deze context sluit de commissie niet uit dat ook PGD, indien *routinematig* aangeboden in het kader van IVF (PGS), binnen de reikwijdte van de WBO valt. De commissie meent dat de parallel met genetische screening en prenatale screening opgaat als PGD zou worden toegepast bij vrouwen die vanwege hun leeftijd een verhoogde kans hebben op het krijgen van kinderen met bepaalde chromosomale afwijkingen. Of de WBO werkelijk van toepassing is, is onduidelijk. De definitie van bevolkingsonderzoek beperkt zich thans tot onderzoek bij personen. Als men PGD ziet als onderzoek bij embryo's (niet bij de vrouw) dan valt de techniek buiten de wet. Een tweede vraag zou zijn of de vergunningplicht voor dit type bevolkingsonderzoek opgaat, omdat deze zich beperkt tot screening naar aandoeningen waarvoor geen preventie mogelijk is. Men zou kunnen stellen dat bij PGD wel preventie mogelijk is omdat aangedane embryo's niet worden teruggeplaatst. De commissie meent dat omtrent het al dan niet van toepassing zijn van de WBO helderheid dient te worden

verschafft. Zij beveelt aan deze kwestie mee te nemen in de reeds aangekondigde evaluatie van de WBO (TK97).

Onderzoek gericht op de verbetering van IVF

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie een aantal ontwikkelingen op het terrein van onderzoek gericht op verbetering van de IVF-behandeling. De belangrijkste verbeteringen waarnaar wordt gestreefd, zijn:

- vergroting van de succeskans van de behandeling
- vermindering van de belasting en risico's voor de vrouw door verbetering van stimulatieprotocollen en (op termijn): het buiten het lichaam van de vrouw tot rijping brengen van eicellen (*in vitro* maturatie)
- cryopreservatie van eicellen met het oog op vermindering van het aantal restembryo's dat als gevolg van IVF ontstaat en ten behoeve van vrouwen die vanwege een oncologische behandeling hun vruchtbaarheid dreigen te verliezen.

3.1 Vergroting van de succeskans van IVF

Twintig jaar na de geboorte van de eerste IVF-baby bedraagt de kans op een doorgaande zwangerschap nog altijd niet meer dan ongeveer 15-20% per begonnen behandelingscyclus (GR97a). Vergroting van die kans is van grote betekenis voor ongewenst kinderloze paren die op deze behandeling zijn aangewezen. In de eerste plaats zullen bij een gelijkblijvend aantal cycli minder paren met lege handen achterblijven. Behalve voor IVF als vorm van medische hulp bij voortplanting, zal dit zeker ook gevolgen hebben voor de betekenis van PGD als alternatief voor prenataal onderzoek (hoofdstuk 2). In de tweede plaats zal een grotere kans op succes per cyclus tot gevolg hebben dat vrouwen in het kader van een IVF-behandeling gemiddeld minder vaak een hormoonstimu-

latie en eicelpunctie hoeven te ondergaan en dus ook in mindere mate aan de daarmee gepaard gaande risico's en belasting worden blootgesteld (GR97a).

In deze paragraaf geeft de commissie een (niet als uitputtend bedoelde) opsomming van in dit verband relevant onderzoek, gericht op verschillende onderdelen van de IVF-behandeling.

3.1.1 *Verbetering van kweekmedia*

Bij de IVF-behandeling vindt zowel de bevruchting als de daarop volgende ontwikkeling van het embryo plaats in een kweekvloeistof. De optimale samenstelling van dit 'kweekmedium' is niet bekend. Nabootsen van de eileidervloeistof, waarin de bevruchting en de vroege embryonale ontwikkeling *in vivo* plaatsvindt, is tot nu toe niet mogelijk gebleken. Uit IVF bij proefdieren blijkt dat de samenstelling van die vloeistof extreem embryotoxisch kan zijn (Bor80). De daarvoor in de eileider kennelijk bestaande compensatiemechanismen zijn nog volledig onbekend.

Een poging tot vernieuwing van de voor IVF gebruikte kweekmedia is de zogenoemde 'cocultuur' (Wet95). Hierbij worden aan de kweekvloeistof waarin zich de embryo's bevinden somatische cellen toegevoegd, met het oogmerk de kweekeigenschappen van het medium te verbeteren. Voorbeelden zijn humane granulosa-cellen, humane fibroblasten, tuba-epitheelcellen van het rund en niercellen van de groene Afrikaanse aap (zogenoemde 'verocellen'). Deze toegevoegde cellen zouden stoffen produceren die gunstig zijn voor de ontwikkeling van het jonge embryo, zoals groeifactoren, of juist stoffen wegvangen die het zouden kunnen schaden. Cocultuur zou ervoor zorgen dat meer embryo's het blastocyst-stadium bereiken. Aan het toevoegen van cellen zijn veiligheidsrisico's verbonden, zoals transmissie van virale of bacteriële infectieziekten (Wet95).

Nadat cocultuur bij verschillende diersoorten was toegepast, werd eind jaren tachtig de stap naar de mens gezet (Bon89, Men90, Wie89). Hoewel verschillende centra in ongecontroleerd onderzoek bevindingen rapporteerden die de veronderstelde gunstige invloed van cocultuur op de kwaliteit van de embryo's ondersteunen, zijn er nog onvoldoende prospectief gerandomiseerde studies die de invloed op de zwangerschap onderzochten. Nijmeegse onderzoekers hebben in een dergelijk onderzoek geen verschil in zwangerschapspercentages kunnen vinden (Wet95). Cocultuur is ook toegepast in combinatie met andere technieken zoals assisted hatching, cryopreservatie en *in vitro* maturatie (zie hieronder). Daar in bijna alle publicaties over *in vitro* maturatie tevens cocultuur is toegepast, is moeilijk te bepalen hoe (on)misbaar deze kweektechniek voor die ontwikkeling is. Inmiddels hebben veel centra voor runder-IVF co-cultuur weer verlaten en is men overgegaan op volledig synthetische kweekmedia (Big97).

Dat op het gebied van de ontwikkeling van kweekmedia nog zo weinig voortgang is geboekt, lijkt te moeten worden verklaard uit de bijzondere eigenschappen van de (bevruchte) eicel in vergelijking tot somatische cellen. Bovendien is het zo dat iedere fase (bevruchting, deling, ontwikkeling) andere eisen stelt. Er dient kortom nog veel fundamenteel onderzoek op dit terrein gedaan te worden (Dum97, Gar93a, Lee95, Sch96c, Ver95b).

3.1.2 *Selectie van embryo's door verlengde embryo-kweek*

Ondanks de onvolkomenheden van de bestaande kweekmedia, wordt in sommige centra onderzoek gedaan naar de mogelijkheid embryo's langer in kweek te houden dan bij IVF gebruikelijk is. Ze worden dan niet op de tweede of derde, maar pas op de vierde of vijfde dag na de inseminatie teruggeplaatst (Hui94, Sch96b). Dit stelt uiteraard nog grotere eisen aan de kweekomstandigheden in het laboratorium. De gedachte is dat embryo's die *in vitro* doorgroeien tot het blastocyststadium een betere implantatiekans hebben dan embryo's die dit stadium *in vitro* niet bereiken. Het voordeel zou zijn dat een efficiënter terugplaatsbeleid kan worden gevoerd en ook dat (als gevolg daarvan) de kans op meerlingzwangerschappen kan worden gereduceerd.

Vooralsnog is echter onduidelijk of de langs deze weg te bereiken winst (in termen van implantatiekans per teruggeplaatst embryo) zich ook vertaalt in een vergroting van de kans op succes per gestarte cyclus. In dit verband is de vraag of embryo's waarvan de ontwikkeling in verlengde kweek achter blijft of stagneert, of die fragmentatie vertonen, bij eerdere terugplaatsing niet een betere implantatiekans zouden hebben gehad.

3.1.3 *Verbetering van de criteria voor de selectie van terug te plaatsen embryo's*

De kans op implantatie van een embryo correleert met de ontwikkeling zoals deze onder de microscoop kan worden waargenomen. Voorbeelden hiervan zijn delingsnelheid en delingspatroon, afwezigheid van fragmenten, compactie en blastocystvorming. Een probleem is dat deze correlatie voor het individuele embryo minder van belang is. Graag zou men over kenmerken beschikken die ook voor de implantatiekans van het individuele embryo een grote voorspellende waarde hebben en op niet invasieve manier verkregen kunnen worden. Te denken valt aan onderzoek naar stoffen die door het embryo worden afgescheiden of uit het kweekmedium opgenomen. Sommige hormoonachtige stoffen zijn mogelijk van belang bij de interactie tussen het baarmoederslijmvlies en het embryo. Het onderzoek naar deze 'markers' bevindt zich thans nog geheel in de fundamentele fase (Gar93b, Lig97, Par96, Sim95, Sue97). Het is nog te vroeg om te kunnen beoordelen of routinematige bepaling van bepaalde stoffen in het kweekmedium zinvol zal zijn met het oog op een betere selectie van terug te plaatsen embryo's.

3.1.4 *Vergroting van de implantatiekans per embryo*

In het vorige hoofdstuk is, als een mogelijke variant van PGD, al gesproken over beoordeling van embryo's op chromosoomdefecten, gericht op vergroting van de implantatiekans per teruggeplaatst embryo.

Verder is in dit verband vooral het onderzoek naar de waarde van *assisted hatching* van belang. *Hatching* is het proces waarin het embryo uit de eischil komt. Bij *assisted hatching* helpt men het embryo daarbij door een opening in de eischil te maken, meestal met chemische middelen. De veronderstelling is dat het uitblijven van implantatie soms toe te schrijven is aan te grote hardheid van de eischil, waaruit het embryo op eigen kracht niet te voorschijn kan komen. De techniek is voor het eerst beschreven in 1990 (Coh90).

De waarde van *assisted hatching* is controversieel. In prospectief gerandomiseerd onderzoek bij jongere patiënten werd geen effect op de implantatiekans gevonden (Hur98). Volgens de pleitbezorgers van de techniek zou haar betekenis vooral gezocht moeten worden bij een geselecteerde groep patiënten: oudere vrouwen en vrouwen voor wier behandeling embryo's worden gebruikt die ingevroren zijn geweest (Coh92, Sch94, Sch95). Er zijn nog altijd onvoldoende gegevens om deze claim te beoordelen. In een recent gepubliceerd prospectief gerandomiseerd onderzoek werd zij niet bevestigd (Lan98). Dit onderzoek had alleen betrekking op *assisted hatching* bij oudere vrouwen.

3.1.5 *Embryosplitsing ter vergroting van het aantal voor terugplaatsing beschikbare embryo's*

Zolang de cellen (blastomeren) waaruit het vroege embryo bestaat nog elk voor zich of samen met één of meer andere zouden kunnen uitgroeien tot een afzonderlijke blastocyst, is het in theorie mogelijk om, gebruik makend van dit vermogen, twee of meer embryo's uit één bevruchte eikel te doen ontstaan. Dit wordt 'blastomeerscheiding' of 'embryosplitsing' genoemd. Bij runderen en schapen is het langs deze weg gelukt uit één eikel tot vier kalveren of lammeren te verkrijgen. Hoewel dat in theorie de effectiviteit van de veeproductie zou kunnen vergroten, is door het grote verlies aan embryo's voornog niet sprake van een realistische optie (Jon94).

In 1993 berichtte de Amerikaanse embryoloog Hall er in geslaagd te zijn 17 menselijke embryo's in verschillende delingsstadia te splitsen en de individuele cellen van een kunstmatige eischil te voorzien (Hal93). Doel van het onderzoek was na te gaan in hoeverre embryosplitsing in het kader van IVF bij de mens zou kunnen worden toegepast. Het voordeel daarvan zou zijn dat het aantal terug te plaatsen embryo's per bevruchte eikel kan worden verdubbeld. Dit zou vooral van belang zijn voor paren met een lage op-

brengt aan bevruchte eicellen (Coh94). De veronderstelling dat embryo-splitsing hun succeskans kan vergroten, wordt echter op theoretische gronden betwist (Jon94). Nader onderzoek met dieren en eventueel met menselijke embryo's kan daar wellicht meer duidelijkheid in brengen. Datzelfde geldt voor de vraag naar mogelijke schadelijke gevolgen voor het nageslacht.

Of de morele status van menselijke embryo's zich tegen splitsing verzet, hangt er van af welke inhoud aan dat begrip wordt gegeven. In het volgende hoofdstuk bespreekt de commissie de belangrijkste posities in de discussie daarover. Onder verwijzing naar die bespreking laat zij het hier bij de constatering dat alleen wie van mening is dat het menselijke embryo een persoon is (of als zodanig moet worden beschouwd), preklinisch onderzoek naar embryosplitsing reeds vanwege de status van het embryo als absoluut onaanvaardbaar zal beschouwen. Andere morele overwegingen hebben betrekking op het in de wereld brengen van genetisch identieke personen als een mogelijk gevolg van het terugplaatsen van gesplitste embryo's (CCN97, NAB94). Wanneer embryosplitsing wordt toegepast met het oog op een grotere kans op succes bij IVF is dat niet het doel van de procedure. Het is echter wel een te voorzien gevolg daarvan. De vraag is wat deze implicatie in moreel opzicht betekent*. Dat het doen ontstaan van genetisch identieke kinderen een schending inhoudt van het principe van respect voor personen lijkt in zijn algemeenheid niet te kunnen worden gezegd. Eéneiige tweelingen worden ook geboren als gevolg van een speling van de natuur, zonder dat dit iets afdoet aan de individuele uniciteit van de personen in kwestie. Persoonlijke identiteit wordt door meer factoren bepaald dan genetische constitutie. Wanneer echter enkele van de na splitsing ontstane embryo's met het oog op een volgende IVF-poging zouden worden ingevroren, kan dat er toe leiden dat genetisch identieke kinderen met een interval van vele jaren worden geboren. De mogelijke gevolgen daarvan vragen zeker om nadere bezinning (ASR97, NAB94). Verder is in deze discussie gewezen op het gevaar van een 'hellend vlak' (Mac94, McC94). Zo zou aanvaarding van embryo-splitsing als een hulptechniek van IVF de stap in de richting van het opzettelijk 'genetisch kopiëren' van reeds bestaande (of al overleden) personen kunnen verkleinen.

Sommige commissieleden verwachten zo weinig van embryosplitsing in het kader van IVF dat ze verder onderzoek, ook in het licht van de vraag naar de morele aanvaardbaarheid van de techniek, niet gewenst vinden. Andere commissieleden schorten hun oordeel op. Zij menen dat verder preklinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van embryosplitsing niet bij voorbaat moet worden uitgesloten, maar wel af-

* In de discussie hierover wordt embryosplitsing vaak gepresenteerd als een vorm van klonen. Of dat juist is hangt af van de definitie van die term. In de wetenschappelijke literatuur wordt onder klonen meestal verstaan: asexuele reproductie door overdracht van het totale genoom (ASR97, Coh94). Daarvan is bij embryosplitsing geen sprake. Wel is het zo dat de mogelijkheid door splitsing van embryo's genetisch identieke personen in de wereld te brengen vragen oproept die ook aan de orde zijn in de discussie over klonen door middel van celkerntplantatie (CCN97, NAB94).

hankelijk gemaakt van de uitkomst van nadere bezinning op de aanvaardbaarheid van de techniek (Wer95). De commissie is het er over eens dat klinische experimenten met embryosplitsing in geen geval aanvaardbaar zijn zolang de veiligheidsaspecten preklinisch nog onvoldoende zijn onderzocht.

3.2 Vermindering van de belasting en risico's voor de vrouw

In de natuurlijke cyclus van de vrouw komt maandelijks een aantal eicellen tot bijna volledige rijping. De follikels (eiblaasjes) waarin ze zich bevinden nemen daarbij aanzienlijk in omvang toe. Eén follikel is echter dominant en groeit verder door dan de andere. Daaruit komt bij de ovulatie in de regel één rijpe eicel vrij die in de desbetreffende cyclus zou kunnen worden bevrucht; de overige follikels, met de daarin aanwezige eicellen gaan te gronde. Hoewel IVF soms in de natuurlijke cyclus wordt toegepast (Day95), betekent de beschikbaarheid van maar één eicel een zo kleine kans op succes dat dit over het algemeen niet als een reële optie wordt beschouwd. Vrijwel altijd wordt daarom eerst een hormonale stimulatie van de eierstokken uitgevoerd, om ook de eicellen in de niet dominante follikels tot voldoende rijpheid te brengen. Gestreefd wordt naar het verkrijgen van acht à tien voor IVF bruikbare (rijpe) eicellen. Vlak voor de eisprong worden deze onder echoscopische begeleiding via de vagina uit de follikels waarin ze zich bevinden weggezogen (follikelpunctie). Direct daarna kan de eigenlijke IVF-procedure plaatsvinden.

De hormoonstimulatie is voor de vrouw belastend en niet zonder risico (GR97a). De commissie onderstreept dan ook het belang van onderzoek gericht op de mogelijkheid die belasting en die risico's te verkleinen (door verdere verbetering van stimulatieprotocollen) of zelfs geheel weg te nemen (door eicellen buiten het lichaam tot rijping te brengen).

3.2.1 *Verdere verbetering van stimulatieprotocollen*

Om tot betere resultaten te komen, zijn steeds ingewikkelder stimulatieprotocollen ontworpen. Een ongewenst gevolg van het streven naar maximalisatie van het aantal rijpe eicellen dat per cyclus kan worden verkregen is echter de toename van het risico op, soms ernstige, complicaties, zoals het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS). Doel van het onderzoek op dit terrein is te komen tot een vereenvoudiging van de stimulatieprotocollen, met minder risico's voor de vrouw en bij een min of meer gelijkblijvende kans op succes. Daarbij zou de hormoonbehandeling, in plaats van op maximalisatie, op optimalisatie van resultaten gericht moeten zijn. Er wordt gewerkt aan de ontwikkeling van een nieuwe generatie medicijnen (GnRH antagonist) ter voorkoming van een verstoorde follikelgroei in de IVF-cyclus. Men hoopt daarmee een vermindering van ne-

gatieve bijeffecten te bereiken, bij een kortere en minder forse stimulatie van de eierstokken (Fau98).

Van belang is ook het onderzoek gericht op betere mogelijkheden om te voorspellen hoe individuele patiënten op de stimulatie zullen reageren (Jan97). Indien (wat thans nog niet mogelijk is) de toediening van hormonen zou kunnen worden afgestemd op de karakteristieken van de individuele patiënt, zou dat kunnen leiden tot een verdere reductie van het gevaar van OHSS.

Ten slotte noemt de commissie het onderzoek naar de waarde van 'recombinant' preparaten van verschillende samenstelling (Cha95). Verondersteld wordt dat het gebruik daarvan tot een betere embryokwaliteit (en als gevolg daarvan een grotere succeskans) zou kunnen leiden. Of die veronderstelling juist is kan op grond van de thans beschikbare gegevens nog niet worden gezegd.

In haar eerdere advies heeft de commissie aandacht gevraagd voor mogelijke negatieve bijeffecten van hormoonstimulatie (GR97a). Dat aspect dient ook betrokken te worden bij onderzoek naar verbetering van de thans gebruikte protocollen en preparaten (Cah97, Dun90).

3.2.2 *In vitro* maturatie van eicellen (IVM)

Het zou een aanzienlijke verbetering van de IVF-behandeling betekenen, wanneer (zonder daardoor de kans op succes te verkleinen) in het geheel kon worden afgezien van de thans gebruikelijke hormoonstimulatie. Met het oog hierop wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om (in een ongestimuleerde cyclus verkregen) onrijpe eicellen buiten het lichaam van de vrouw te kweken tot ze rijp genoeg zijn om te kunnen worden bevrucht. Deze procedure wordt *in vitro* maturatie van eicellen genoemd (verder aangeduid met de afkorting IVM).

Indien IVM de thans gebruikelijke hormoonstimulatie zou kunnen vervangen, zou dat, behalve voor vrouwen die een IVF-behandeling met hun eigen eicellen willen ondergaan, ook winst kunnen betekenen voor wie van eiceldonatie afhankelijk is. Als voor eiceldonatie ook onrijpe eicellen in aanmerking zouden komen, zouden naar verwachting meer vrouwen bereid zijn eicellen af te staan. Het bestaande tekort aan donor-eicellen, zowel voor gebruik ten behoeve van medische hulp bij voortplanting als voor wetenschappelijk onderzoek, zou dan kunnen worden verkleind.

Werkzaamheid

IVM is al geruime tijd voorwerp van dierexperimenteel onderzoek (Epp77, Epp96). Voor verschillende soorten zoogdieren is aangetoond dat het mogelijk is eicellen die zijn verkregen uit weggenomen ovariumweefsel *in vitro* te laten rijpen, deze te bevruchten

en aldus nageslacht te verwekken (Epp89, Gil97, Mer96). Het rendement (hoewel van soort tot soort verschillend) is echter laag: bij iedere nieuwe stap in de procedure (rijping, bevruchting, embryonale ontwikkeling) gaat een groot tot zeer groot aantal eicellen/embryo's verloren (Nay94). De beste resultaten blijken te worden bereikt bij gebruik van eicellen die uit de grootste follikels afkomstig zijn en dus al *in vivo* het verst zijn gerypt (Mer96). Dit wijst erop dat de condities waaronder eicellen in het lichaam tot rijping komen, nog slechts gebrekkig in het laboratorium kunnen worden nagebootst. Het onderzoek is dan ook vooral gericht op de verbetering van de laboratoriumcondities (Ala96, Lon96) alsmede op het verkrijgen van inzicht in de factoren die het ontwikkelingspotentieel van onrijpe eicellen bepalen (Aml96).

Ook bij de mens blijkt het mogelijk te zijn eicellen *in vitro* tot rijping te brengen. Klinische experimenten in buitenlandse centra (waarbij na IVM ontstane embryo's in de baarmoeder werden teruggeplaatst) hebben sinds de vroege jaren tachtig geleid tot de geboorte van enkele kinderen (Cha91, Edi97, Jar97, Nag96, Rus97, Tro94, Vee85). Over het geheel genomen zijn de resultaten echter teleurstellend. Slechts twee procent van de vrouwen bij wie onrijpe eicellen werden afgenomen in de hoop een embryo te kunnen terugplaatsen, ging tot nu toe met een kind naar huis (Tro96). Hierbij moet worden aangetekend dat IVM vooral is toegepast op eicellen die mogelijk al *in vivo* een minder gunstige uitgangspositie hadden. In enkele studies (waaronder het pioniersonderzoek van Veeck) ging het om het 'redden' van eicellen die na hormoonstimulatie en aspiratie onvoldoende rijp bleken te zijn voor IVF (Nag96, Vee85). Het meeste andere onderzoek richtte zich op eicellen van vrouwen met polycysteuze eierstokken (Bar95, Tro94). Deze onder vrouwen met vruchtbaarheidsproblemen veel voorkomende aandoening (*polycystic ovary disease*: PCOD) houdt in dat de groei van de follikels in de eierstokken stagneert. In plaats van uit te groeien tot een rijpe follikel van ongeveer anderhalve tot tweeëneenhalve centimeter in doorsnede, wat normaal is, stagneert de groei van follikels van vrouwen met polycysteuze eierstokken bij een omvang van ongeveer 0,8 tot één centimeter. Het aantal follikels is veel groter dan normaal, wat betekent dat per punctie een relatief groot aantal onrijpe eicellen kan worden verkregen. De daarop gestoelde verwachting deze vrouwen door middel van IVM een betere kans op zwangerschap te kunnen geven is niet uitgekomen, waarschijnlijk omdat hun eicellen doorgaans van mindere kwaliteit zijn (Tro94).

Of IVM in de toekomst de bij IVF gebruikelijke hormoonstimulatie kan vervangen, hangt af van de uitkomsten bij normaal ovulerende vrouwen, immers veruit de grootste groep IVF-patiënten. Daarnaast is tot nu toe nog weinig onderzoek verricht. De resultaten lijken er op te wijzen dat bij normaal ovulerende vrouwen betere resultaten (per verkregen eicel) kunnen worden bereikt dan bij vrouwen met ovulatiestoornissen, waaronder PCOD-patiënten (Bar96).

Het bevruchtingspercentage na IVM blijkt aanzienlijk verbeterd te kunnen worden als bij de bevruchting ICSI wordt toegepast in plaats van gewone IVF (Bar95, Hwa97, Nag96). De verklaring hiervoor lijkt te zijn dat als gevolg van het verblijf van de eicel in suboptimale kweekomstandigheden buiten het lichaam van de vrouw, de eischil (*zona pellucida*) veranderingen kan hebben ondergaan die deze voor zaadcellen ondoorgankelijk maakt (*zona hardening*), iets wat normaal pas gebeurt nadat zich één zaadcel naar binnen gedrongen heeft (Bar95). Bij ICSI wordt een zaadcel in het cytoplasma van de eicel geïnjecteerd; voortijdige verharding van de *zona* staat bevruchting met behulp van deze methode dus niet in de weg. De meest kritische fase lijkt echter niet zozeer de bevruchting te zijn, als wel de ontwikkeling van het vroege embryo. Bevruchte IVM-eicellen, ook die van normaal ovulerende vrouwen, blijken vaker een geblokkeerde celdeling te vertonen dan na *in vivo* rijping het geval is (Bar96). De verklaring wordt gezocht in een mogelijk achterblijven van de ontwikkeling van het cytoplasma van de eicel door onvolkomen kweekomstandigheden *in vitro*.

Veiligheid

In de veehouderij is IVM geïntroduceerd als onderdeel van een geheel *in vitro* verlopende, en daarmee beter beheersbare, productie van embryo's (IVP) (Tho97). Er zijn inmiddels grote aantallen kalveren en lammeren geboren uit *in vitro* geproduceerde embryo's. In vergelijking tot de in deze bedrijfstak gebruikelijke procedure (*in vivo* productie gevolgd door uitspoeling van embryo's uit de baarmoeder) is de methode weinig efficiënt (Tho96, Wri95). Als maar voldoende eicellen voor IVP kunnen worden verkregen, hoeft dit op zichzelf geen probleem te zijn. Er staan belangrijke bedrijfsmatige voordelen tegenover. In dezelfde tijd en met geringere risico's zouden meer embryo's kunnen worden geproduceerd.

De uitkomsten wijzen echter ook op mogelijke negatieve gezondheidseffecten. Uit verschillende publicaties blijkt dat toepassing van IVP bij runderen en schapen leidt tot een gemiddeld hoger geboortegewicht, grotere perinatale sterfte, verstoring van de *sex ratio* (meer mannelijke nakomelingen) en een gemiddeld hoger percentage aangeboren afwijkingen (Beh95, Hol96, Kru97, Wag98)*. Daarbij gaat het om afwijkingen (aan organen, ruggegraat, ledematen en gewrichten) die wijzen op een verstoorde foetale ontwikkeling. Verondersteld wordt dat die verstoring het gevolg is van veranderingen in de regulatie van de vroege genexpressie, veroorzaakt door de condities waaronder embryo's *in vitro* worden geproduceerd (Kru97, Tho97, Wal96).

* De laatst aangehaalde publicatie betreft een recent in ons land uitgevoerd prospectief vergelijkend onderzoek bij enkele duizenden kalveren waarvan een deel uit *in vitro* en een ander deel uit *in vivo* geproduceerde embryo's was ontstaan. Het percentage aangeboren afwijkingen (hydro-allantois, afwijkingen aan ruggegraat en ledematen) in deze groepen bedroeg respectievelijk 3,2% en 0,7%. De IVP-kalveren waren gemiddeld 4 à 5 kilo zwaarder, een verschil van 10%.

IVP bestaat uit drie onderdelen: IVM, IVF en IVC (*in vitro culture*: doorkweken van embryo's tot in het blastocyststadium). De vraag is met welk van deze onderdelen de zojuist genoemde verschijnselen (ook wel aangeduid als *large calf syndrome*) in verband moeten worden gebracht. Sommige auteurs menen dat de oorzaak primair moet worden gezocht in de samenstelling van bij het doorkweken van de verkregen embryo's gebruikte media (Tho97, Wal96). Daar tegenover staan de uitkomsten van een onderzoek naar IVP bij het schaap waarin een deel van de na IVM verkregen embryo's niet *in vitro* maar *in vivo* (bij een draagmoederschaap) werd doorgekweekt tot het blastocyststadium (Hol96). In beide gevallen werden hogere geboortegewichten gevonden dan in de controlegroep van volledig *in vivo* tot stand gekomen lammeren. De onderzoekers concluderen dat die afwijkende bevindingen in ieder geval ook verband houden met de toepassing van IVM en IVF bij de productie van embryo's.

Ook op theoretische gronden is gewezen op een mogelijke relatie tussen IVM en het optreden van ontwikkelingsdefecten (Tes96). Die zouden het een gevolg kunnen zijn van verstoring van het proces van *genomic imprinting* (Lat95). Bij gebruik van nog onrijpe (of onder onvolkomen omstandigheden tot rijping gebrachte) geslachtscellen zouden de factoren die dat proces reguleren zich mogelijk onvolledig hebben ontwikkeld.

De commissie meent dat moet worden afgezien van verdere klinische experimenten met IVM zolang in preklinisch onderzoek niet meer duidelijkheid is verkregen over de veiligheid van deze techniek (Wer93). Dat onderzoek dient zich, behalve op mogelijke chromosoomschade, specifiek te richten op de vraag of IVM kan leiden tot verstoring van de vroege genexpressie en zo ja, wat daarvan de gevolgen kunnen zijn voor het nageslacht.

3.3 Invriezen van eicellen

Een verdere verbetering van de IVF-behandeling zou de mogelijkheid zijn eicellen in te vriezen voor later gebruik. In de eerste plaats zou het niet langer nodig zijn uit alle na hormoonstimulatie (of IVM) verkregen eicellen embryo's te doen ontstaan. Zijn er veel meer eicellen dan het aantal embryo's dat in één poging verantwoord kan worden teruggeplaatst, dan heeft men thans de keuze tussen het doen ontstaan en invriezen van 'boventallige embryo's' of het verloren laten gaan van kostbare eicellen. Met het oog op de succeskans en het zo klein mogelijk houden van de belasting en risico's voor de vrouw wordt vrijwel altijd voor het eerste gekozen (GR97a). Een belangrijk nadeel daarvan is dat uit boventallige embryo's overtollige embryo's (zogenoemde rest-embryo's) kunnen ontstaan. Dit zou goeddeels kunnen worden voorkomen als een teveel aan eicellen direct zou kunnen worden ingevroren. Er zouden dan in iedere behandelingscyclus nog slechts zoveel eicellen hoeven te worden bevrucht als nodig is voor het verkrijgen van het maximale aantal (twee of drie) embryo's dat in één keer verant-

woord kan worden teruggeplaatst. Omdat daarbij rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat de bevruchtingspoging mislukt of leidt tot embryo's van een voor terugplaatsing te geringe kwaliteit, zouden per saldo nog altijd meer embryo's tot stand worden gebracht dan teruggeplaatst. Het verschil daartussen zou echter kleiner zijn dan thans het geval is. Ook wie het ontstaan van restembryo's in het kader van de IVF-behandeling aanvaardbaar acht, zal dit als morele winst beschouwen.

De mogelijkheid eicellen in te vriezen zou in de tweede plaats van groot belang kunnen zijn voor vrouwen die onder ogen moeten zien dat ze, als gevolg van een oncologische behandeling, hun vruchtbaarheid voortijdig dreigen te verliezen. Vrouwen die zich in een dergelijke situatie bevinden, zouden hun eicellen kunnen doen invriezen om zich zo te verzekeren van de mogelijkheid later toch nog kinderen te krijgen. Dit wordt aangeduid als *fertility insurance**.

Tenslotte zou de mogelijkheid eicellen in te vriezen voordelen hebben voor paren die van IVF met donoreicellen afhankelijk zijn. Zo zouden cellenbanken van donoreicellen kunnen worden ingericht naar analogie van de reeds bestaande spermabanken. Dit veronderstelt overigens wel de beschikbaarheid van IVM als alternatief voor hormoonstimulatie en de daarvan te verwachten verkleining van het thans bestaande tekort aan donoreicellen. Een verder voordeel zou zijn dat invriezen van donoreicellen de mogelijkheid schept om, zoals bij spermadonatie gebruikelijk is, een quarantaine-periode in te lassen waarna de donor opnieuw op HIV wordt getest, om zo het risico op besmetting geheel uit te sluiten.

Werkzaamheid en veiligheid

In de tweede helft van de jaren tachtig zijn door enkele onderzoekers embryo's teruggeplaatst die waren ontstaan uit ingevroren en weer ontdoode menselijke eicellen (AlH86, Che86, Ueh87). De resultaten waren teleurstellend: in totaal werden vijf zwangerschap-

* Waar deze vrouwen zich van verzekeren, is niet het herstel van hun natuurlijke vruchtbaarheid, maar van de mogelijkheid een IVF-behandeling te ondergaan. Gezien de succeskans van IVF is het nog maar de vraag of dat zal leiden tot de geboorte van een kind. Een benadering die deze tekortkoming zou wegnemen is voorgesteld door de Britse onderzoeker Gosden (New96, Okt98). In onderzoek bij muizen en schapen heeft hij laten zien dat herstel van de ovariële functie mogelijk is door 'autografting' van stukjes weggenomen en gecryopreserveerd ovariumweefsel (Gos94). Inmiddels zijn bij ongeveer 20 vrouwen die een oncologische behandeling moesten ondergaan stukjes ovariumweefsel ingevroren, in de hoop dit op een later tijdstip weer te kunnen terugplaatsen (Bah96). Het voordeel van deze benadering zou zijn dat deze vrouwen, eenmaal genezen, weer langs natuurlijke weg kinderen kunnen krijgen. IVF zou dan niet meer nodig zijn. Daartegenover staat echter de bezorgdheid dat deze benadering juist als het gaat om hulp aan vrouwen met kanker een risico met zich meebrengt. Wanneer zich kankercellen in het transplantaat bevinden, zouden deze een juist genezen vrouw opnieuw ziek kunnen maken (Sha96). De vraag is of dit risico kan worden afgedekt door een zorgvuldige patiëntselectie (bij sommige vormen van kanker lijkt voor terugkeer langs deze weg niet te hoeven worden gevreesd) of door het gebiopteerde materiaal steekproefgewijs op de aanwezigheid van kankercellen te onderzoeken (Gos97, Sha97). Bij invriezen van eicellen bestaat het risico op transmissie van de oude ziekte niet.

pen tot stand gebracht uit meer dan 900 eicellen (Kar96). De oorzaak van deze mislukking wordt gezocht in chromosoomschade als gevolg van een verstoring van de interne organisatie van de eicel, die zich op het moment van de punctie (vlak voor de ovulatie) in een kwetsbare fase bevindt (Bou92, Els93).

De tegenvallende resultaten van de eerste klinische toepassingen hebben ertoe geleid dat zulke experimenten in de daarop volgende tien jaar niet of nauwelijks meer zijn uitgevoerd. Het onderzoek heeft zich vooral gericht op het verkrijgen van een beter inzicht in de achterliggende biologische mechanismen. Op grond van de daarbij verkregen kennis wordt thans gestreefd naar een dusdanige verbetering van het cryopreservatieprotocol dat het optreden van chromosoomschade kan worden voorkomen (Ber96, Goo94, Kar96, Mar96).

Andere onderzoekers menen echter dat een nieuwe weg moet worden ingeslagen (Cor96, Okt98). In de door hen bepleite benadering worden in plaats van rijpe, onrijpe eicellen als uitgangspunt gekozen. Het is biologisch plausibel dat deze veel minder gevoelig zijn voor schade als gevolg van invriezen en weer ontdooien. Het invriezen van onrijpe eicellen is echter alleen zinvol als die eicellen vervolgens *in vitro* tot rijping kunnen worden gebracht. Zoals in de vorige paragraaf uiteengezet, is dat thans in ieder geval nog geen reële mogelijkheid.

Onderzoek gericht op cryopreservatie van onrijpe eicellen is behalve met dierlijke (Can94, Cor96) ook met menselijke eicellen uitgevoerd (nog uitsluitend in preklinisch onderzoek). Amerikaanse onderzoekers vonden geen verschil in ontwikkelingscapaciteit (blijkend uit resultaten van IVM) tussen ingevroren en weer ontdooide onrijpe eicellen en een controlegroep van eicellen die niet ingevroren waren geweest (Tot94a). In een vervolgonderzoek waarin eicellen ook werden bevrucht, werden tussen deze groepen evenmin verschillen gevonden in het bevruchtingspercentage, noch in het percentage bevruchte eicellen dat een normale embryonale ontwikkeling te zien gaf (Tot94b). De laatstgenoemde uitkomsten komen echter niet overeen met de bevindingen van een Koreaanse onderzoeksgroep (Son96). Deze onderzoekers vonden tevens een verhoogd percentage chromosoom- en structuurafwijkingen bij eicellen die *in vitro* tot rijping waren gebracht na te zijn ingevroren geweest (Par97).

De commissie meent dat verdere klinische experimenten naar de mogelijkheid eicellen in te vriezen en te bewaren pas verantwoord kunnen worden uitgevoerd wanneer in preklinisch onderzoek meer duidelijkheid is verkregen over de veiligheid van die techniek. Daarbij dient de vraag naar mogelijke chromosoomschade voorop te staan. De vraag of klinisch onderzoek gericht op cryopreservatie van onrijpe eicellen verantwoord is, dient te worden beoordeeld in samenhang met de vraag naar de veiligheid van IVM (zie 3.2.2).

3.4 Nieuwe mogelijkheden, nieuwe vragen

De commissie onderstreept nogmaals het (ook morele) belang van onderzoek gericht op verbetering van IVF als vorm van medische hulp bij voortplanting. Naar haar mening zou vooral het beschikbaar komen van IVM een kwalitatieve verbetering betekenen. Voor een specifieke groep patiënten (aangewezen op *fertility insurance*) zou dat zeker ook gelden voor de mogelijkheid eicellen in te vriezen. Van moreel belang is verder de in het verlengde van die laatste mogelijkheid te bereiken vermindering van het aantal restembryo's dat na IVF ontstaat.

Het beschikbaar komen van deze beide technieken in de klinische praktijk zou echter ook nieuwe vragen oproepen die elk voor zich nadere bezinning vereisen. De commissie beperkt zich tot het kort aanstippen van die vragen.

3.4.1 *Donatie van onrijpe eicellen of van ovariumweefsel: de Wet orgaandonatie*

In de eerste plaats gaat het om vragen die samenhangen met de al genoemde betekenis die deze technieken (zeker in combinatie) zouden kunnen hebben voor het terugdringen van het thans bestaande tekort aan donoreicellen. Onrijpe eicellen kunnen worden verkregen door middel van follikelpunctie (onder echoscopisch geleide via de vagina), of door biopsie van ovariumweefsel bij patiënten die een sterilisatie ondergaan. In dit verband vraagt de commissie aandacht voor de toepasselijkheid van de Wet orgaandonatie (Stb96). Zij merkt op dat donatie van geslachtscellen niet onder de wet valt (artikel 1 sub b), terwijl dat mogelijk wel het geval is als het gaat om afstaan van ovariumweefsel (als bron van onrijpe eicellen).

3.4.2 *Ovariumweefsel van overleden vrouwen of foetussen als bron van eicellen*

Onrijpe eicellen zouden echter ook kunnen worden verkregen uit ovariumweefsel van overleden vrouwen (*post mortem* donatie) of zelfs van geaborteerde foetussen (Har96c, HFE94). Bij de vraag of dat aanvaardbare mogelijkheden zijn, moet onderscheid worden gemaakt tussen donatie ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek en donatie ten behoeve van medische hulp bij voortplanting. In dat laatste geval dient de vraag naar het belang van het te verwekken kind voorop te staan. Het is niet denkbeeldig dat de wetenschap te zijn ontstaan uit celmateriaal van een overledene (of zelfs van een geaborteerde foetus) schadelijke gevolgen heeft voor de emotionele ontwikkeling van het kind. De vraag dringt zich dan ook op of deze toepassingen aanvaardbaar zijn.

3.4.3 *Fertility insurance om niet-medische redenen*

Hierboven is al kort aangestipt dat de mogelijkheid eicellen in te vriezen van groot belang zou zijn voor vrouwen die vanwege een oncologische behandeling hun vruchtbaarheid dreigen te verliezen. Zij zouden op die manier de mogelijkheid open houden in de toekomst een IVF-behandeling met hun eigen eicellen te ondergaan. Als dit zou kunnen met onrijpe eicellen (dat veronderstelt tevens de mogelijkheid van IVM) zouden eicellen als *fertility insurance* kunnen worden ingevroren zonder dat de vrouw eerst nog een hormoonstimulatie moet ondergaan.

Als voor *fertility insurance* niet meer nodig is dan het invriezen van onrijpe eicellen, doemt ook het perspectief op van toepassing van deze mogelijkheid zonder dat daarvoor een medische reden bestaat. Denkbaar is dat hierom wordt gevraagd door vrouwen die het krijgen van kinderen willen uitstellen tot op een moment in hun leven waarop dat langs natuurlijke weg wellicht niet meer (probleemloos) zal lukken. In de Verenigde Staten worden al eicellen om deze reden ingevroren. De vraag kan worden gesteld of dat een gewenste ontwikkeling is. Overigens wijst de commissie op de in haar eerdere advies beargumenteerde leeftijdsgrens voor IVF met 'jongere' eicellen (GR97a).

3.5 **Belang van preklinisch onderzoek**

De commissie constateert dat nieuwe methoden en technieken op het terrein van kunstmatige voortplanting soms in de kliniek worden uitgetest zonder dat voldoende vooronderzoek bij dieren is gedaan naar eventuele schadelijke effecten, indien mogelijk ook op langere termijn en over meerdere generaties. Zij vindt dit onverantwoord, aangezien het zou kunnen betekenen dat vrouwen en kinderen aan vermijdbare gezondheidsrisico's worden blootgesteld.

De bevinding dat zich bij dieren geen schadelijke effecten voordoen, wettigt overigens niet zonder meer de conclusie dat een nieuwe techniek bij de mens veilig kan worden toegepast (Bur95b). Vanwege de mogelijkheid van soortspecifieke verschillen is tot op zekere hoogte altijd sprake van een stap in het ongewisse. Gaat het om nieuwe methoden of technieken op het terrein van kunstmatige voortplanting (zoals besproken in dit hoofdstuk, maar ook in het vorige), dan is het vaak mogelijk om de vraag of de stap naar de kliniek verantwoord is, pas te beantwoorden nadat tevens preklinisch onderzoek met menselijke embryo's is gedaan (dat wil zeggen: zonder die embryo's vervolgens terug te plaatsen). Of zulk onderzoek zinvol zou zijn, hangt ervan af of het zou kunnen leiden tot een voor het verdere beleid relevante reductie van de na dieronderzoek overblijvende onzekerheid ten aanzien van de veiligheid. Hoewel het zeker niet mogelijk is alle

veiligheidsaspecten in preklinisch embryo-onderzoek op te helderen, kan in ieder geval worden gekeken naar de ontwikkelingspotentie (bevruchting, deling, blastocystvorming) en de chromosomale constitutie van embryo's die na toepassing van een nieuwe techniek tot stand zijn gebracht (AFS86, Tro90). Gezien het feit dat een groot deel van de in de reguliere IVF-praktijk ontstane embryo's niet tot in het blastocyst-stadium kan worden doorgekweekt, en omdat ongeveer de helft van de reguliere IVF-embryo's chromosomaal afwijkend is, moet tevoren worden vastgesteld welke bevindingen zouden leiden tot een andere conclusie voor het verdere beleid. Afhankelijk daarvan kan dan worden bepaald hoeveel embryo's voor het onderzoek nodig zijn. Concrete onderzoeksvorstellen zouden op deze methodologische aspecten moeten worden getoetst.

Of het aanvaardbaar is menselijke embryo's te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek is met het bovenstaande nog niet gezegd. In het volgende hoofdstuk gaat de commissie daar nader op in.

Onderzoek met menselijke embryo's

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk gaat de commissie uitvoerig in op de discussie over de aanvaardbaarheid van onderzoek met menselijke embryo's *in vitro*. Of, en onder welke voorwaarden, onderzoek mag worden gedaan met embryo's *in vivo* is een geheel andere vraag, die in dit advies niet thuishoort. Voorts beperkt de bespreking zich tot onderzoek met embryo's waarvan het niet de bedoeling is dat ze worden teruggeplaatst: zogenoemd 'verbruikend' embryo-onderzoek. Onderzoek met terug te plaatsen embryo's kan uitsluitend worden verantwoord als voor schadelijke gevolgen niet hoeft te worden gevreesd. De gezondheid van het kind dat na terugplaatsing zou kunnen ontstaan, mag er niet door in gevaar worden gebracht.

De belangrijkste doeleinden van het tot nu toe uitgevoerde onderzoek (verbruikend onderzoek met menselijke embryo's *in vitro*) zijn (Mau96, McL96, NIH94):

- vergroting van de kennis van de oorzaken van verminderde vruchtbaarheid
- verbetering van de behandelingsmogelijkheden bij verminderde vruchtbaarheid
- ontwikkeling van methoden voor het vaststellen van genetische of chromosomale afwijkingen bij terug te plaatsen embryo's
- ontwikkeling van nieuwe voorbehoedmiddelen

Als potentieel belangrijke onderzoeksterreinen worden genoemd (GR97b, McL96, NIH94):

- vergroting van de kennis van de oorzaken van aangeboren afwijkingen
-

- ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden gericht op de gezonde ontwikkeling van menselijke embryo's
- vergroting van de kennis van de factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van vormen van kanker
- onderzoek met embryonale stamcellen, met het oog op toepassing als bron van transplantatiemateriaal

In dit hoofdstuk zullen niet al deze onderzoeksterreinen besproken worden. De commissie heeft zich, in overeenstemming met haar opdracht, willen beperken tot de vraag naar de aanvaardbaarheid van het gebruik van menselijke embryo's voor het in de eerdere hoofdstukken van dit advies beschreven onderzoek: de verdere ontwikkeling van PGD en de verbetering van IVF.

4.2 Ethische aspecten

4.2.1 *Drie visies op de morele status van het embryo in vitro*

Iedere positie die in de discussie over de aanvaardbaarheid van verbruikend onderzoek met menselijke embryo's *in vitro* wordt ingenomen, veronderstelt een opvatting over 'de morele status' van menselijke embryo's *in vitro*. Morele status hebben wil zeggen: (in meer of mindere mate) voorwerp van morele consideratie verdienen te zijn (Her96). De morele status van mensen hangt samen met hun persoon-zijn. Als zodanig verdienen ze te worden gerespecteerd en waar nodig beschermd. De vraag is of en in hoeverre ook menselijke embryo's *in vitro* beschermwaardig zijn. De antwoorden die daarop worden gegeven laten zich in drie groepen indelen, al naar gelang de achterliggende visie op de verhouding tussen de morele status van mensen en die van menselijke embryo's *in vitro*.

Gelijke beschermwaardigheid

Volgens sommigen komt de morele status die mensen als mensen (personen) hebben eveneens en onverminderd toe aan menselijke embryo's *in vitro* (Eij97, Hon96, Joc89, LIN88). Het embryo is in deze opvatting dus niet minder beschermwaardig dan een kind of een volwassen mens en dient overeenkomstig te worden behandeld.

Eén variant van deze opvatting berust op het in de rooms-katholieke leer veronderstelde persoonsbegrip. Daarin wordt persoon-zijn gezien als gegeven, niet met enig waarneembaar menselijk vermogen, maar met het wezen van de mens dat in de éénheid van lichaam en ziel gestalte krijgt (Boy91, Don87). Hoewel deze visie ruimte laat voor onzekerheid over de ontologische status (wel of niet een persoon?) van het embryo tij-

dens enig moment van diens ontwikkeling, heeft dit geen gevolgen voor de morele handelingsruimte: men mag niet riskeren een persoon te doden (Hon96).

Een tweede variant gaat uit van het ‘moderne’ persoonsbegrip dat juist wel in termen van bepaalde menselijke vermogens (waaronder in ieder geval een vorm van zelfbewustzijn) wordt gedefinieerd (Kob97, Loc64). Dat menselijke embryo’s niet aan de daarmee gegeven criteria van persoon-zijn voldoen, is volgens deze opvatting niet beslissend. Beslissend zou zijn dat ze als ‘potentiële personen’ kunnen worden beschouwd. Potentiële personen zouden dezelfde morele status hebben als personen en dus in gelijke mate beschermwaardig zijn (Rei97, Ved93).

Geen beschermwaardigheid (wel symboolwaarde)

Anderen menen dat menselijke embryo’s *in vitro* geen morele status hebben op grond waarvan ze als beschermwaardig zouden moeten worden aangemerkt. Het vermogen uit te groeien tot een menselijke persoon wordt door hen niet gezien als een voor het embryo wezenlijke bestemming, maar slechts als een mogelijkheid, waarvan de waarschijnlijkheid bovendien afhankelijk is van de vraag of het zal worden teruggeplaatst (Har85, Har93a, Sin90). Er is volgens deze auteurs geen reden het embryo *in vitro* anders te behandelen dan de geslachtscellen waaruit het is ontstaan.

‘Geen morele status’ hoeft overigens niet te betekenen dat met menselijke embryo’s *in vitro* alles mag gebeuren. Er kunnen andere redenen zijn die zich daartegen verzetten, waaronder de ‘symboolwaarde’ die menselijke embryo’s als beginnende vorm van menselijk leven in onze samenleving feitelijk hebben (Har93a, Rob86, Ste92). Het is dan niet terwille van het embryo zelf dat het zou moeten worden ontzien, maar terwille van de gemeenschap waarbinnen het (bij associatie) een sociale betekenis heeft gekregen (Har93a, Rob95).

Relatieve beschermwaardigheid

Kenmerkend voor een derde groep van opvattingen is dat daarin zowel aan het verschil (het embryo is geen mens) als aan de continuïteit (er kan wel een mens uit groeien) morele relevantie wordt toegekend. In zoverre gaat het om een positie tussen beide eerder besproken opvattingen in. Op grond van zijn menselijke oorsprong en zijn vermogen uit te groeien tot een mens, heeft het embryo *in vitro* volgens deze visie een intrinsieke waarde op grond waarvan het bescherming verdient. Anderzijds wordt benadrukt dat de morele status van het embryo niet gelijk is aan die van mensen. De beschermwaardigheid van het embryo is dan ook een relatief geringe (Her96, Kui91, Rei93, Wer89).

Vaak (niet altijd, zie bijvoorbeeld Rei93) wordt daaraan toegevoegd dat de morele status van de menselijke vrucht (embryo, foetus) steviger wordt naarmate de ontwikke-

ling daarvan verder is voortgeschreden (Her96). Men spreekt in dat verband van ‘toenemende beschermwaardigheid’ (Dup88, Wer89). In diverse varianten van deze gradualistische visie worden verschillende ‘momenten’ in de embryonale of foetale ontwikkeling aangewezen als overgang naar een stadium van grotere beschermwaardigheid.

4.2.2 *Verbruikend onderzoek met menselijke embryo's in vitro*

Alleen wie de hierboven als eerste beschreven positie (‘gelijke beschermwaardigheid’) inneemt, zal verbruikend embryo-onderzoek absoluut verwerpen, hoe belangrijk zulk onderzoek ook mag zijn (Joc89). De twee andere posities hebben gemeen dat embryo-onderzoek niet bij voorbaat als moreel onaanvaardbaar van de hand wordt gewezen. Voorzover aan het embryo een zekere waarde (beschermwaardigheid op grond van een eigen morele status dan wel symboolwaarde) wordt toegeschreven, geldt echter hoe dan ook dat verbruikend embryo-onderzoek een nadere rechtvaardiging behoeft. Dat het zal leiden tot vergroting van kennis of dat nuttige toepassingen denkbaar zijn, is dan niet voldoende; het moet duidelijk zijn dat de met het onderzoek gediende belangen ook in moreel opzicht gewichtiger zijn dan de aan het embryo *in vitro* toegeschreven waarde. Deze stellingname ten aanzien van de rechtvaardiging van verbruikend embryo-onderzoek wordt ingenomen in vrijwel alle rapporten die, door commissies zowel in Nederland als daarbuiten, over dit onderwerp zijn uitgebracht (CCN86, GR86, GR89, NIH94, RCN93, War84).

4.2.3 *Herkomst van embryo's voor onderzoek*

Als men op grond van deze afweging ruimte maakt voor verbruikend embryo-onderzoek, wordt soms als voorwaarde gesteld dat menselijke embryo's daarvoor niet speciaal tot stand mogen worden gebracht. Voor wetenschappelijk onderzoek zouden uitsluitend rest-embryo's uit de IVF praktijk mogen worden gebruikt. Dit wil zeggen dat onderzoek dat daarmee niet kan worden uitgevoerd, achterwege zou moeten blijven, wat ook het belang van zulk onderzoek zou zijn (Eis97, GR86, Kui89, Spr89).

Onder restembryo's verstaat men: embryo's die niet worden teruggeplaatst bij de vrouw voor wier behandeling ze tot stand zijn gebracht. Voor het grootste deel gaat het om embryo's waarvan de kwaliteit onvoldoende is om ze voor gebruik in een eventuele volgende cyclus in te vriezen. Indien, anders dan gebruikelijk, er bij de IVF-behandeling niet voor is gekozen embryo's van voldoende kwaliteit in te vriezen, zijn alle embryo's die vanwege boventaligheid niet worden teruggeplaatst in dezelfde cyclus als waarin ze tot stand zijn gebracht, 'restembryo's'. Embryo's die kortere of langere tijd ingevroren zijn geweest krijgen de status van 'rest-embryo' pas wanneer de vrouw (het paar) te kennen heeft gegeven af te zien van terugplaatsing in een volgende cyclus of behande-

ling. Ten slotte moeten nog de embryo's worden genoemd die zijn ontstaan uit een abnormaal (bijvoorbeeld door twee zaadcellen) bevruchte eicel en om die reden niet (verantwoord) kunnen worden teruggeplaatst.

Er is op gewezen dat het in de praktijk niet onmogelijk is 'restembryo's' voor onderzoeksdoeleinden tot stand te brengen (War84, Wer91). Dit gebeurt wanneer met het oog op het verkrijgen van een surplus aan embryo's een zwaarder stimulatierégime wordt gehanteerd dan in het kader van de behandeling van de vrouw wenselijk zou zijn. Dat dit onaanvaardbaar is, hoeft geen betoog. Dat het mogelijk is, betekent dat bij de praktische handhaafbaarheid van een beperking tot gebruik van restembryo's een vraagteken moet worden gezet.

Voor een verbod op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek wordt wel als argument aangevoerd dat speciaal kweken het embryo volledig 'instrumentaliseert', iets wat bij gebruik van restembryo's niet het geval zou zijn omdat deze tot stand zijn gebracht met de bedoeling ze terug te plaatsen (Bur95a, CCN86, GR86, Kui89). Zoals uit het slot van deze formulering al blijkt, doelt het eigenlijke argument minder op de aard van het gebruik (dit is in beide gevallen even instrumentaliserend; Bea96) dan op de intentie waarmee het embryo tot stand is gebracht. In het ene geval (restembryo's) is dat gebeurd met de bedoeling het embryo te doen uitgroeien tot een kind. Nu dat inmiddels geen (reële) mogelijkheid meer is (anders zou geen sprake zijn van een rest-embryo), heeft men de keuze het embryo (direct) te gronde te laten gaan, of het eerst nog voor wetenschappelijk onderzoek te gebruiken. In het andere geval wordt een embryo tot stand gebracht uitsluitend met de bedoeling het in wetenschappelijk onderzoek te verbruiken (Kui89, Wer89). Voor de status van het embryo maakt dat geen verschil (Ger93). Wel rijst de vraag of het in moreel opzicht aanvaardbaar is embryo's tot stand te brengen uitsluitend met het oogmerk deze te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek. Naast dit verschil in intentie is er nóg een moreel relevant verschil: restembryo's zijn toch al gedoemd verloren te gaan, terwijl doen ontstaan van embryo's voor onderzoek leidt tot het verloren gaan van embryo's die er anders zelfs niet zouden zijn geweest.

Onderkenning van de relevantie van deze overwegingen wil niet zeggen dat ze ook noodzakelijk als doorslaggevend moeten worden aangemerkt. Diverse commissies en auteurs hebben betoogd dat de uitkomst van de eerdergenoemde balansredenering er niet (beslissend) door wordt veranderd (KEM91, NIH94, Rei93, Rob94, War84, Wer87, Wer89, Wer91)

Of het speciaal voor onderzoeksdoeleinden tot stand brengen van embryo's aanvaardbaar is, hangt er ook van af of de daarvoor benodigde eicellen op een moreel verantwoorde wijze kunnen worden verkregen. Is het aanvaardbaar vrouwen te vragen om terwille van wetenschappelijk onderzoek een behandeling te ondergaan (hormoonstimulatie en eicelpunctie) die voor hun eigen gezondheid niet zonder risico's is (GR97a)? Is

het aanvaardbaar een vrouw die zelf een IVF-behandeling ondergaat te vragen om terwille van wetenschappelijk onderzoek enkele van de bij haar 'geogste' eicellen af te staan en daarmee haar eigen kans op IVF-succes te verkleinen?

4.2.4 Maximale ontwikkelingsduur

De gedachte van 'toenemende beschermwaardigheid' impliceert dat op enig 'moment' in de in de embryonale (of foetale) ontwikkeling de beschermwaardigheid van de vrucht zozeer is toegenomen dat gebruik voor wetenschappelijk onderzoek niet meer aanvaardbaar is*. Maar ook wie op grond van andere argumenten dan 'toenemende beschermwaardigheid' ruimte zou willen laten voor embryo-onderzoek staat voor de vraag tot hoe ver embryo's in het kader van zulk onderzoek zouden mogen worden doorgekweekt.

In navolging van het Britse Warnock-rapport wordt de *terminus ad quem* voor embryo-onderzoek vaak gelegd bij een ontwikkelingsduur van 14 dagen; dit komt overéén met het 'moment' waarop de meeste zich *in vivo* ontwikkelende embryo's het proces van innesteling in de baarmoeder (nidatie) hebben voltooid (War84). Voor het aanhouden van deze grens worden verschillende argumenten aangevoerd (Boe93, RCN93). Eén daarvan is dat rond deze tijd de cellen waaruit het toekomstige individu zich zal ontwikkelen zichtbaar worden als een georganiseerde eenheid. Pas dan bestaat niet langer de kans dat door splitsing van het embryo een ééneiige tweeling ontstaat. Zolang deze 'individuatie' nog niet heeft plaats gehad, kan het embryo nog niet een gefixeerde individuele identiteit worden toegeschreven. Een ander argument dat vaak wordt genoemd is dat in de organisatie van cellen die rond deze tijd ontstaat, zich al een voorloper aftekent van wat uiteindelijk het centrale zenuwstelsel zal worden: de zogenoemde 'primitieve streep' (NIH94).

Anderen betwisten de morele relevantie van deze rond de veertiende dag plaatsvindende gebeurtenissen, en stellen voor uit te gaan van het 'moment' dat de eerste hersenactiviteit kan worden aangetoond. Eerder, zo wordt gesteld, voldoet het embryo niet aan het meest minimale kenmerk van persoon-zijn, namelijk het vermogen tot bewustzijn (Loc88, Sin84, Tau85, Wer87). Dit zou betekenen dat de grens komt te liggen bij ongeveer zes weken. Omdat de ontwikkeling van hersenfuncties zich over een langere periode uitstrekt, is niet verwonderlijk dat, op grond van een minder minimale invulling van het criterium van hersenactiviteit (dat wel wordt vergeleken met dat van 'hersendood' aan het einde van het leven), ook nog later gelegen limieten zijn voorgesteld (Jon89).

Overigens is lang doorkweken van menselijke embryo's bij de huidige stand van de wetenschap niet aan de orde. Na de zevende dag gaat de ontwikkeling duidelijk afwij-

* Het woord 'moment' staat tussen aanhalingstekens om aan te geven dat kwalitatieve veranderingen in de biologische ontwikkeling niet stapsgewijs maar procesmatig tot stand komen en dat voor het verloop van deze processen slechts gemiddelde tijdsindicaties kunnen worden gegeven.

ken van de normale ontwikkeling in de baarmoeder; er ontstaat een soort ongeorganiseerd, 'kankerachtig', groeipatroon (GR92).

4.3 Juridische aspecten

Voor het recht is het menselijke embryo *in vitro* geen persoon en er is ook geen juridisch argument te vinden waarom het als zodanig zou moeten worden behandeld. De mens treedt pas door geboorte in de rechtsgemeenschap in (Bro96). Dat wil echter niet zeggen dat de ongeboren vrucht geen enkele rechtsbescherming zou genieten (GR89). Volgens de gangbare opvatting biedt het geldende recht voldoende aanknopingspunten voor een juridische theorie waarin aan de menselijke vrucht, al naar gelang de ontwikkelingsfase waarin deze zich bevindt, een opklimmend niveau van rechtsbescherming wordt toegekend (Bra89, Bra95, Lee94).

4.3.1 Progressieve rechtsbescherming

De 'theorie van progressieve rechtsbescherming' is de juridische pendant van de ethische positie die hierboven is aangeduid als de 'leer van de toenemende beschermwaardigheid'. De voornaamste aanknopingspunten voor deze juridische theorie zijn te vinden in de Wet afbreking zwangerschap (WAZ). De volgende normen kunnen daaruit worden afgeleid:

- zwangerschapsafbreking is niet (meer) toegestaan als de vrucht zelfstandig levensvatbaar is
- abortus van een niet zelfstandig levensvatbare vrucht is slechts toegestaan indien de noodsituatie van de vrouw zulks onontkoombaar maakt (en met inachtneming van de overige bepalingen in de WAZ)
- de bepalingen in de WAZ hebben geen betrekking op toepassing van middelen ter voorkoming van de innesteling van het embryo in de baarmoeder.

Volgens de gangbare gezondheidsrechtelijke interpretatie blijkt uit deze bepalingen dat eerst de innesteling en vervolgens de levensvatbaarheidsgrens kunnen worden aange-merkt als 'markeringspunten' in de ontwikkeling van de menselijke vrucht waaraan het recht de consequentie van een grotere mate van bescherming heeft verbonden (Bra93). Die ontwikkeling valt daarmee uitéén in een drietal fasen:

- vanaf de bevruchting totdat het embryo zich in de baarmoeder heeft ingenesteld (voltooiing van de nidatie; 14 dagen na de bevruchting)
 - vanaf de innesteling totdat de foetus zelfstandig levensvatbaar is (zwangerschapsduur van circa 24 weken)
 - vanaf de levensvatbaarheidsgrens tot de geboorte.
-

Leenen beschrijft de innesteling als de overgang tussen de *status potentialis* en de *status nascendi*. Na innesteling kan de geboorte van een kind alleen nog worden voorkomen doordat de groei en ontwikkeling van de vrucht door welke oorzaak dan ook wordt onderbroken; daarvóór bezit het embryo weliswaar het vermogen uit te groeien tot een kind, maar moet er eerst nog iets gebeuren wil het dit vermogen kunnen realiseren (Lee94). Een eenmaal ingenesteld embryo geniet een graad van rechtsbescherming* die geen ruimte laat het te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek. Dit geldt echter niet voor een embryo dat nog in de *status potentialis* verkeert. Leenen zegt daarover: “Het voortkomen uit menselijke gameten en de potentie van uitgroei van het pre-embryo tot mens pleiten voor voorzichtigheid in het handelen met het pre-embryo, maar de beschermwaardigheid is beperkt vanwege de onbepaaldheid van het pre-embryo en de primitieve fase waarin het verkeert”. Gebruik voor belangrijk wetenschappelijk onderzoek wordt daarom door verdedigers van de hier besproken theorie in principe toelaatbaar geacht, mits bepaalde zorgvuldigheidseisen in acht worden genomen. De daarmee geschapen ruimte omvat ook onderzoek met embryo’s die daarvoor speciaal tot stand worden gebracht. Voor de status die het recht aan het embryo toekent maakt de intentie waarmee het tot stand is gebracht geen verschil (Bra89, Lee94, Sut93).

Over de *terminus ad quem* bestaat onder gezondheidsjuristen een grotere mate van overéénstemming dan in de ethische literatuur over embryo-onderzoek te vinden is. Uitgangspunt is dat het voor de juridische status van het embryo geen verschil maakt of het zich *in vivo* dan wel *in vitro* bevindt. De uiterste limiet dient dan te worden gelegd bij een ontwikkelingsduur van 14 dagen. Na die termijn zou een zich *in vivo* ontwikkelend embryo zich immers hebben ingenesteld en daarmee zijn overgegaan tot de hogere graad van beschermwaardigheid die hoort bij de *status nascendi*. Per analogie geldt deze veranderde status dan ook voor een langer dan 14 dagen doorgekweekt embryo *in vitro* (Bra89, Lee94).

De hierboven beschreven consensus is echter zeker niet volledig. Sutorius laat de *status nascendi* pas beginnen bij de levensvatbaarheidsgrens, en meent dat eerder ook niet van rechtsbescherming kan worden gesproken (Sut93). Volgens Van der Burg biedt het geldende recht geen aanknopingspunt voor de stelling dat reeds het embryo *in vitro* een zekere mate (hoe gering ook) van beschermwaardigheid kan worden toegeschreven (Bur94, Bur95a). Er mogen morele redenen zijn om het met respect te behandelen; in juridisch opzicht is het embryo *in vitro* vogelvrij, ook als het langer dan 14 dagen zou worden doorgekweekt. Overigens bepleit Van der Burg zo snel mogelijk te komen tot wetgeving die aan deze in zijn ogen ongewenste situatie een einde maakt. Dit

* Voor de juridische relevantie van de innesteling als overgangsmoment in de theorie van progressieve rechtsbescherming wijst Leenen behalve naar de WAZ, ook naar artikel 2 Boek 1 van het Burgerlijk Wetboek. Daar is bepaald dat “het kind waarvan een vrouw zwanger is, reeds als geboren [wordt] aangemerkt, zo dikwijls zijn belang dit vordert”. Van zwangerschap is geen sprake zolang het embryo zich niet in de baarmoeder heeft ingenesteld.

op grond van morele overwegingen die niet de (ethische) leer van toenemende beschermwaardigheid veronderstellen, maar die kunnen worden verantwoord in termen van respect voor de symboolwaarde van menselijke embryo's (Bur95a).

4.3.2 Toekomstige wetgeving

Dat er op dit terrein wetgeving zal komen, staat overigens al lang vast. Een inmiddels ingetrokken wetsvoorstel (uit 1992) liet slechts ruimte voor 'therapeutisch embryo-onderzoek': gericht op de gezonde ontwikkeling van dat embryo en op het ontstaan van zwangerschap (Har93b)*. In een notitie die de huidige Minister van VWS, mede namens de Minister van Justitie, in maart 1995 aan de Tweede Kamer zond, worden de contouren geschetst van een nieuw wetsvoorstel waarin, onder strikte voorwaarden, wel ruimte voor verbruikend embryo-onderzoek wordt gemaakt (TK95a).

In artikel 18 van het Europese Verdrag inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde**, dat aan de parlementen van de lidstaten ter ratificatie zal worden voorgelegd, is bepaald dat

- *where the law allows research on embryos in vitro, it shall ensure adequate protection of the embryo*
- *the creation of human embryos for research purposes is prohibited.*

Voor de ratificatie van het verdrag zal in ons land een afzonderlijke wet tot stand moeten worden gebracht. De nationale wetgeving van landen die tot het verdrag zijn toegetreden mag niet met de tekst daarvan in strijd zijn. Wel is het mogelijk bij bepaalde artikelen een voorbehoud te maken. Verwacht wordt dat het Verenigd Koninkrijk dit zal doen waar het gaat om het verbod op het voor onderzoek doen ontstaan van embryo's. Er vindt daar veel onderzoek plaats dat door dit verbod zou worden getroffen.

4.4 Standpunt van de commissie

In aansluiting bij eerdere advisering door de Gezondheidsraad (GR86, GR89) en in overeenstemming met eerdergenoemde buitenlandse rapporten (CCN86, NIH94, RCN93, War84) meent de commissie dat het moreel en juridisch aanvaardbaar kan zijn menselijke embryo's te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek, mits daarmee een zwaarwegend gezondheidsbelang is gemoeid en recht is gedaan aan de belangen van alle betrokkenen.

* Een uitzondering werd gemaakt voor niet-therapeutisch onderzoek op polyploïde embryo's (ontstaan uit bevruchting van een eicel door meerdere zaadcellen; embryo's die niet voor terugplaatsing in aanmerking komen).

** Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine (CON96).

4.4.1 *Rechtvaardiging van verbruikend embryo-onderzoek*

De vraag welke visie op de morele status van het embryo de juiste is kan niet worden beslist op grond van onafhankelijke argumenten: argumenten die niet zelf schatplichtig zijn aan één van de posities waar het in de discussie om gaat (Glo77). Wel kan worden geconstateerd dat de hierboven als eerste genoemde visie, namelijk dat reeds vanaf de bevruchting sprake is van een persoon (of in ieder geval van een wezen dat als persoon moet worden behandeld) zich niet verdraagt met de morele en juridische ruimte die in onze samenleving wordt gelaten voor zwangerschapsafbreking, met het toestaan van het ‘spiraaltje’ als voorbehoedmiddel en met de aanvaarding van het ontstaan van restembryo’s als gevolg van IVF (Joc89).

Het standpunt van de commissie houdt in dat aan het embryo *in vitro* wel een zekere waarde moet worden toegeschreven uit hoofde waarvan het respect verdient, maar dat die waarde relatief gering is en kan worden overspeeld wanneer andere, ook in moreel opzicht meer gewichtige, belangen in het spel zijn. Daarbij kan in het midden blijven of die aan het embryo toe te schrijven waarde berust op een eigen morele status (beschermwaardigheid) of op sociale betekenisverlening (symboolwaarde).

Deze visie impliceert dat embryo-onderzoek alleen aanvaardbaar is op grond van een afweging tussen enerzijds de waarde van het embryo *in vitro* en anderzijds het morele gewicht van het voorgestelde onderzoek. De commissie is van mening dat het laten van ruimte voor verbruikend embryo-onderzoek in termen van een dergelijke balansrekening kan worden gerechtvaardigd. Het grotere kwaad zou zijn af te zien van embryo-onderzoek indien daarmee een zwaarwegend belang voor de gezondheid van mensen wordt gediend. In de context van dit advies gaat het in dat verband om de gezondheidsbelangen van IVF-patiënten en de door middel van kunstmatige voortplanting ter wereld te brengen kinderen.

Uit deze stellingname inzake de rechtvaardiging van embryo-onderzoek volgen al meteen enkele aan zulk onderzoek te stellen voorwaarden (Dav95, NIH94, RCN93, TK95a). In de eerste plaats moet duidelijk zijn dat het gaat om onderzoek waarmee een zwaarwegend gezondheidsbelang is gediend. Hoe groter de twijfel daarover, hoe moeilijker het wordt het gebruik van menselijke embryo’s voor dat onderzoek te rechtvaardigen. De commissie onderstreept dat het daarbij niet zozeer gaat om het belang van het terrein waarop het onderzoek zich beweegt, maar om de vraag of het voorgestelde onderzoek iets zou kunnen toevoegen aan reeds bestaande kennis op dat terrein. Een tweede voorwaarde is dat het onderzoek, zowel naar opzet als uitvoering, wetenschappelijk deugdelijk moet zijn. In de derde plaats moet het gaan om onderzoek waarvan de beoogde resultaten niet langs andere weg (in dieronderzoek of door middel van celkwe-

ken) kunnen worden verkregen. Ten slotte mogen voor het onderzoek niet méér embryo's worden gebruikt dan uit wetenschappelijk oogpunt strikt noodzakelijk is.

4.4.2 *Onderzoek met speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's*

De commissie heeft zich indringend beziggehouden met de vraag of het toelaatbaar kan zijn menselijke embryo's voor onderzoeksdoelen tot stand te brengen. Het antwoord van de commissie op deze vraag is een gekwalificeerd ja. Zij betwist niet dat een moreel verschil bestaat tussen het voor wetenschappelijk onderzoek bestemmen van restembryo's en het tot stand brengen van embryo's voor onderzoeksdoeleinden (zie 4.2.3). De waarde (beschermwaardigheid of symboolwaarde) die volgens de commissie aan menselijke embryo's *in vitro* moet worden toegekend is een (*prima facie*) reden om ze niet louter als onderzoeksmateriaal te doen ontstaan.

Hoewel dus aan het gebruik van restembryo's in moreel opzicht zeker de voorkeur moet worden gegeven, volgt hieruit volgens de commissie niet dat uitsluitend het gebruik van restembryo's te rechtvaardigen is*. Die rechtvaardiging berust immers op de overweging dat de waarde van het embryo een relatief geringe is en dat de morele eis die waarde zoveel mogelijk te respecteren kan worden overspeeld door het mogelijk grotere morele gewicht van met wetenschappelijk onderzoek gemoeide belangen. Gaat het om onderzoek dat niet met restembryo's kan worden uitgevoerd en waarvan het belang voor de gezondheid van mensen boven iedere twijfel verheven is, dan kan naar de mening van de commissie het gebruik van daarvoor speciaal tot stand gebrachte embryo's gerechtvaardigd zijn. Verondersteld is wel dat de hiervoor benodigde eicellen op moreel verantwoorde wijze zijn verkregen (zie hieronder: 4.4.3).

De commissie vindt het tot stand brengen van onderzoeksembryo's *niet* aanvaardbaar als het gaat om onderzoek dat ook met restembryo's kan worden uitgevoerd. Voor veel onderzoeksvragen is dat het geval, maar niet voor alle (NIH94). Onderzoek kan gericht zijn op processen, zoals de bevruchting of de eerste delingsstadia van de bevruchte eicel, die restembryo's al achter de rug hebben. Die kunnen voor dat onderzoek dan niet worden gebruikt. Onderzoek naar de veiligheid en betrouwbaarheid van blasto-

* Terzake van het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek hebben commissies van de Gezondheidsraad in eerdere adviezen de volgende standpunten ingenomen. In het advies *Kunstmatige voortplanting* uit 1986 wordt speciaal kweken van embryo's voor onderzoek moreel ongeoorloofd genoemd. Eén commissielid heeft (onder verwijzing naar het belang van het daarmee uitgesloten onderzoek) in een noot laten aantekenen die stellingname onverstandig te vinden (GR86). Het drie jaar later verschenen advies *Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij* laat de vraag naar de toelaatbaarheid van het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek nadrukkelijk open, mede omdat daarover in de commissie geen consensus kon worden bereikt (GR89). Tenslotte heeft de Beraadsgroep *Gezondheidsethiek en -recht*, in haar in 1994 uitgebrachte commentaar op het toen voorliggende ontwerp voor het Europese verdrag inzake mensenrechten en biogeneeskunde, de in dit verdrag opgenomen verbodsbepaling (zie hierboven: 4.3.2), vanwege de voortgaande discussie over de wenselijkheid daarvan, minder gelukkig genoemd (GR94b).

meerbiopsie kan in principe met restembryo's worden uitgevoerd; dat is echter niet het geval als het gaat om de veiligheid van poollichaampje-biopsie. Om daarover iets te kunnen zeggen, zal het immers nodig zijn de voor diagnostiek gebruikte eicellen te bevruchten en dus embryo's te doen ontstaan uitsluitend ten behoeve van onderzoek. Dat geldt ook voor onderzoek gericht op de veiligheid van technieken als IVM en cryopreservatie van eicellen.

Verder kan de gemiddeld mindere kwaliteit van restembryo's bepaald onderzoek belemmeren. Vertekening als gevolg van het voor een bepaalde onderzoeksvraag mogelijk niet-representatieve karakter van de IVF-populatie kan worden voorkomen door gebruik van restembryo's afkomstig van vrouwen met tubapathologie.

Het onderzoek gericht op de gecombineerde ontwikkeling van IVM en cryopreservatie van eicellen kan er toe leiden dat in de IVF-behandeling van de toekomst veel minder restembryo's ontstaan dan thans het geval is, met als gevolg dat nauwelijks nog restembryo's voor wetenschappelijk onderzoek beschikbaar zijn. Als het gaat om onderzoek dat in principe met restembryo's kan worden uitgevoerd, maar waarvoor geen of onvoldoende restembryo's beschikbaar zijn, dan kan naar de mening van de commissie ook het gebruik van daarvoor speciaal tot stand gebrachte embryo's gerechtvaardigd zijn.

4.4.3 *Belangen van kandidaat-eiceldonoren*

Uiteraard geldt ook bij gebruik van restembryo's dat de geïnformeerde toestemming van de leveranciers van de gameten (meestal: de man en de vrouw voor wie het embryo tot stand is gebracht) een voorwaarde is voor het mogen uitvoeren van het onderzoek. Hier is de vraag echter of het, gezien de risico's gegeven met de daarvoor benodigde hormoonstimulatie en eicelpunctie, aanvaardbaar is gezonde vrouwen te benaderen met de vraag of zij rijpe eicellen willen afstaan voor research.

Onder verwijzing naar de analogie met het werven van gezonde proefpersonen voor wetenschappelijk onderzoek, waaraan voor henzelf vaak ook bepaalde gezondheidsrisico's kleven, meent een deel van de commissie dat het stellen van de vraag niet onaanvaardbaar hoeft te zijn, mits wordt voldaan aan de in de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) gestelde voorwaarden (EK98). Een ander deel van de commissie vindt het benaderen van gezonde vrouwen voor dit doel (verkrijgen van eicellen voor onderzoek) volstrekt onaanvaardbaar. Overigens is het niet waarschijnlijk dat veel vrouwen bereid zullen zijn een hormoonstimulatie te ondergaan ten einde eicellen voor wetenschappelijk onderzoek te kunnen afstaan.

De vraag is dan ook of rijpe eicellen voor onderzoek langs andere weg beschikbaar zouden kunnen komen. Er zijn drie alternatieven, waarvan de eerste eveneens moreel problematisch is. Men zou kunnen overwegen donoren te werven onder IVF-patiënten,

die in het kader van hun eigen behandeling toch al een hormoonstimulatie en eicelpunctie moeten ondergaan. Hoewel deze vrouwen dus geen (extra) gezondheidsrisico lopen wanneer zij besluiten eicellen af te staan, is niet denkbeeldig dat zij met die eicellen ook een gedeelte inleveren van hun kans op een kind. Zeker wanneer het gaat om onderzoek gericht op verbetering van kunstmatige voortplanting (hulp aan lotgenotes!) zou de vrouw het gevoel kunnen hebben een verzoek van haar arts om enkele eicellen voor onderzoek te mogen gebruiken niet te kunnen weigeren.

De commissie meent dat het benaderen van vrouwen in een IVF-programma alleen in uitzonderlijke gevallen aanvaardbaar kan zijn, namelijk wanneer een groot aantal eicellen is verkregen én in eerdere poging een hoog bevruchtingspercentage werd bereikt. Druk mag daarbij op haar niet worden uitgeoefend. De commissie onderstreept dat het niet aanvaardbaar is een vrouw bloot te stellen aan een zwaarder stimulatierégime dan voor haar behandeling noodzakelijk wordt geacht met het oogmerk langs die weg een groter aantal eicellen te verkrijgen waarvan dan een deel voor onderzoek zou kunnen worden gebruikt.

Ten slotte zijn er nog twee mogelijkheden die niet moreel problematisch zijn en om die reden zeker de voorkeur verdienen, zij het dat ook deze om verschillende redenen slechts beperkt soelaas kunnen bieden. In de eerste plaats zou men vrouwen in een IVF-programma toestemming kunnen vragen voor het gebruik van eicellen die niet bleken te zijn bevrucht. Hoewel een tweede bevruchtingspoging zou kunnen worden ondernomen, wordt dit in het kader van de behandeling (over het algemeen) niet verantwoord geacht. Voor een tweede poging (door middel van IVF of ICSI) die wordt ondernomen ter verkrijging van onderzoeksembryo's geldt dat bezwaar niet. Het gaat echter wel om eicellen van mogelijk mindere kwaliteit. Of dat een bezwaar is, hangt af van de aard van het onderzoek waarvoor men onderzoeksembryo's tot stand zou willen brengen.

De andere mogelijkheid zou zijn vrouwen die een gynaecologische ingreep (bijvoorbeeld een sterilisatie) moeten ondergaan, toestemming te vragen daarbij een eventuele rijpe eicel te mogen oogsten. Omdat het zou gaan om een ongestimuleerde cyclus zouden de eerder genoemde risico's voor de donor hier grotendeels wegvallen. Omdat van iedere donor ten hoogste één rijpe eicel kan worden verkregen, kan slechts een zeer geringe opbrengst worden verwacht.

Samenvattend is de commissie van mening dat het niet geheel onmogelijk hoeft te zijn om, met inachtneming van de belangen van kandidaat eiceldonoren, rijpe eicellen te verkrijgen met het oog op het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek.

Niet voor niets is hierboven steeds uitdrukkelijk gesproken over donatie van *rijpe* eicellen. Zou het immers gaan om onderzoek waarvoor *onrijpe* eicellen nodig zijn dan is de hierboven als laatstgenoemde mogelijkheid (benaderen van vrouwen die een gynaecologische ingreep moeten ondergaan) een geschikte en niet-problematische weg om

aan voldoende onderzoeksmateriaal te komen. Belangrijke onderzoeksvragen die het gebruik van onrijpe eicellen vergen zijn: *in vitro* maturatie en cryopreservatie van onrijpe eicellen.

Het onderzoek gericht op de gecombineerde ontwikkeling van laatstgenoemde technieken kan er, als gezegd, toe leiden dat minder restembryo's voor wetenschappelijk onderzoek beschikbaar zijn. Anderzijds is het zo dat dezelfde ontwikkeling de schaarste aan eicellen voor het doen ontstaan van onderzoeksembryo's kan opheffen. Rijpe eicellen zijn daarvoor dan immers niet meer nodig.

4.4.4 *De veertien-dagen grens*

De commissie constateert dat zich internationaal een zekere consensus lijkt af te tekenen ten gunste van een verbod op het langer dan veertien dagen (ontwikkelingsduur) doorkweken van menselijke embryo's *in vitro* (GR86, RCN93, War84). Zij wijst erop dat deze consensus een pragmatisch karakter heeft, aangezien over de plausibiliteit van de achterliggende argumentatie (vooral onder ethici) verschillend wordt gedacht en door sommige auteurs voor het trekken van een latere grens (bijvoorbeeld bij een ontwikkelingsduur van circa zes weken) is gepleit (zie 5.3.4). Gezien het feit dat het bij de huidige stand van wetenschap voorlopig niet mogelijk zal zijn menselijke embryo's langer dan een dag of zeven door te kweken zonder dat ze hun interne structuur verliezen, meent de commissie zich van een uitspraak in deze discussie te kunnen onthouden, te meer daar al het onderzoek waarvoor in dit advies aandacht wordt gevraagd (embryo-onderzoek in de context van PGD en kunstmatige voortplanting) kan worden uitgevoerd zonder dat het nodig is embryo's langer dan enkele dagen door te kweken.

4.4.5 *Geen terugplaatsing van voor onderzoek gebruikte embryo's*

Aan het begin van 4.5 heeft de commissie als voorwaarde voor embryo-onderzoek gesteld dat aan de belangen van alle betrokkenen recht moet worden gedaan. In dat verband moet niet alleen gedacht worden aan degenen die zeggenschap hebben over eventueel door hen voor onderzoek te bestemmen restembryo's of (als het gaat om onderzoek met speciaal te kweken embryo's) aan de potentiële donoren van geslachtscellen, maar ook aan het kind dat uit het embryo zou kunnen ontstaan, zou het worden teruggeplaatst. Nog afgezien van het feit dat het embryo's of de geslachtscellen daarvoor niet zijn afgestaan, is terugplaatsing onaanvaardbaar vanwege het risico op schadelijke gevolgen van het onderzoek voor het kind. Met het oog op de belangen van alle betrokkenen (en in overeenstemming met de eis van respect voor de waarde van menselijke embryo's) dient men, ook om misbruik te voorkomen, overgebleven embryo's direct na afloop van het onderzoek verloren te laten gaan.

4.4.6 Informatie en toestemming

Gebruik van restembryo's voor wetenschappelijk onderzoek vereist in alle gevallen de schriftelijke toestemming van degenen die over die embryo's zeggenschap hebben. Meestal zijn dat de vrouw en de man voor wie ze tot stand zijn gebracht. Wanneer echter sprake is geweest van donor-IVF kan niet voorbij worden gegaan aan de beslissingsbevoegdheid van de zaad- of eiceldonor over mede uit zijn of haar geslachtscellen ontstane embryo's. Zolang in nieuwe wetgeving niet anders is bepaald, dient dan ook te worden uitgegaan van toestemming door degenen van wie de geslachtscellen waaruit de embryo's zijn ontstaan afkomstig zijn. Toestemming van de zaad- of eiceldonor kan het beste al van te voren (bij het afstaan van de gameten) worden verkregen, al laat dit onverlet dat hij of zij op het in de donorovereenkomst neergelegde wilsbesluit terzake ook weer zou kunnen terugkomen. De commissie verwijst naar de meer uitvoerige bespreking die zij in haar eerdere advies heeft gewijd aan de reikwijdte van de zeggenschap van de donor (GR97a).

De vrouw en de man dienen in staat te worden gesteld een geïnformeerde beslissing te nemen over het eventueel afstaan van embryo's voor onderzoek, ook in het licht van alternatieve bestemmingsmogelijkheden (verder bewaren voor eigen gebruik, donatie aan een ander subfertiel paar met kinderwens of direct verloren doen gaan). De met het oog daarop noodzakelijke informatie dient hun al vóór de aanvang van de IVF-behandeling te worden verstrekt. Daarbij dienen zij uitvoerig te worden geïnformeerd over aard en doel van het onderzoek waarvoor het verzoek tot afstaan geldt. De mogelijkheid moet bestaan slechts voor bepaalde onderzoeksdoelen embryo's af te staan, of uitsluitend embryo's zonder normale ontwikkelingskansen. De vrouw en de man dient te worden uitgelegd dat zij, zolang het onderzoek nog niet is begonnen, op hun beslissing kunnen terugkomen, maar dat embryo's die eenmaal in onderzoek zijn betrokken niet meer voor terugplaatsing in aanmerking komen. Op de vrouw en de man mag geen enkele druk worden uitgeoefend. Dit aspect is vooral van belang als tevens sprake van een behandelingsrelatie. Ook mag van betaling voor afgestane embryo's geen sprake zijn. Donatie van embryo's is niet mogelijk als de vrouw en de man het over de bestemming van hun embryo's niet eens kunnen worden. In dat geval blijft als enige mogelijkheid over ze direct te gronde te laten gaan.

Wanneer het gaat om onderzoek waarvoor geen restembryo's zullen worden gebruikt, maar embryo's die in het kader van dat onderzoek tot stand worden gebracht, is daarvoor de expliciete toestemming nodig van de zaad- en eiceldonor. Voor de daarbij te verstrekken informatie gelden dezelfde voorwaarden als hierboven genoemd, met dien verstande dat deze informatie moet worden gegeven voordat de geslachtscellen zijn afgestaan. Wanneer voor het afstaan van eicellen een invasieve procedure noodzakelijk

is (dit is alleen niet het geval wanneer eicellen worden afgestaan door vrouwen in een IVF-programma; zie 4.5.3) gelden de voorwaarden van de WMO voor onderzoek met gezonde proefpersonen (EK98).

Ten slotte merkt de commissie nog op dat met donoren van embryo's of geslachtscellen vooraf moet worden besproken of zij kennis willen nemen van voor hun eigen gezondheid relevante informatie die tijdens het onderzoek beschikbaar zou kunnen komen.

4.4.7 *Centrale toetsing*

Blijkens de reeds genoemde ministeriële notitie waarin de contouren van een beoogd nieuw wetsvoorstel worden geschetst (TK95a) bestaat het voornemen in de wet te bepalen dat alle onderzoek met menselijke embryo's ter beoordeling moet worden voorgelegd aan de krachtens de Wet op het medisch wetenschappelijk onderzoek in het leven te roepen Centrale Commissie. Deze dient er op toe te zien dat het voorgestelde onderzoek voldoet aan alle wettelijke voorwaarden. Dit wil zeggen dat ook de weging van het met het onderzoek gemoeide gezondheidsbelang aan deze commissie wordt overgelaten.

De commissie onderschrijft de keuze voor centrale toetsing van onderzoek op dit in verschillende opzichten zo gevoelige terrein (zie ook GR97b).

4.5 **Conclusie**

Zowel de verdere ontwikkeling van PGD als verbetering van de IVF-behandeling (mogelijk leidend tot geringere risico's voor de vrouw, minder restembryo's, verbetering van de balans tussen positieve en negatieve effecten van de behandeling door een grotere kans op succes) is naar de mening van de commissie van zodanig groot belang voor de gezondheid van mensen, dat het aanvaardbaar kan zijn met het oog daarop onderzoek te doen met menselijke embryo's. Of een specifiek onderzoek op dit terrein aanvaardbaar is, is daarmee nog niet gezegd. Dat hangt er ook van af of het voor deze doelen noodzakelijke kennis kan opleveren die niet langs andere weg (bijvoorbeeld door middel van onderzoek bij dieren) te verkrijgen is. Gaat het om de veiligheid van nieuwe methoden en technieken, dan moet van dit onderzoek worden verwacht dat op grond van de uitkomst daarvan een beter gefundeerd antwoord kan worden gegeven op de vraag of de stap naar de kliniek verantwoord kan worden gezet (zie 3.5).

In bepaalde gevallen, afhankelijk van de aard van de na dieronderzoek overblijvende onzekerheden en de ernst van de mogelijke gevolgen, is het naar de mening van de commissie onaanvaardbaar af te zien van onderzoek met menselijke embryo's (of de uitkomsten daarvan niet af te wachten) en al direct over te gaan tot klinische toepassing van een nieuwe methode of techniek. Daarbij maakt het geen doorslaggevend verschil

of het zou gaan om onderzoek met restembryo's of om onderzoek waarvoor het noodzakelijk zou zijn menselijke embryo's tot stand te brengen (zie 4.4.2).

Indien de uitkomst van de discussie over de aanvaardbaarheid van embryo-onderzoek zou zijn dat het doen ontstaan van embryo's voor onderzoeksdoeleinden in ons land verboden wordt, mag dat er naar de mening van de commissie niet toe leiden dat bepaalde technieken (zoals IVM of cryopreservatie van eicellen), over de veiligheid waarvan zulk onderzoek belangrijke informatie zou kunnen opleveren, direct in klinisch onderzoek worden uitgetest. In geen geval mogen vrouwen en kinderen terwille van de beschermwaardigheid van menselijke embryo's tot proefpersoon worden gemaakt*.

Indien het bedoelde verbod er komt, is denkbaar dat zal worden afgewacht wat de uitkomsten zijn van in het buitenland uitgevoerd preklinisch embryo-onderzoek naar de veiligheid van bepaalde nieuwe technieken. Hier is in ieder geval het Verenigd Koninkrijk te noemen, waar het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek onder voorwaarden is toegestaan. Zij het met enige vertraging zou dan ook de IVF-praktijk in ons land kunnen profiteren van belangrijke verbeteringen als gevolg van het beschikbaar komen van technieken als IVM of cryopreservatie van eicellen. Het is echter een illusie te menen dat men zo aan de klem van het hier geschetste dilemma kan ontkomen. Wie zou willen mikken op in het buitenland te verkrijgen resultaten van in ons land verboden onderzoek, neemt zichzelf de argumenten voor een geloofwaardige onderbouwing van dat verbod uit handen (Bea96).

* Het terugplaatsen van embryo's die zijn blootgesteld aan experimentele technieken is door McLaren vergeleken met "making the first test of a new aircraft-guidance system on a crowded Boeing 747" (McL89).

Nabeschuwing

Inleiding

Met het voorliggende advies sluit de commissie een reeks van drie adviezen op het gebied van kunstmatige voortplanting af. Eerder verschenen een advies over ICSI (juli 1996; GR96) en een advies over de reguliere IVF (februari 1997; GR97a). De reeks bestrijkt de stand van wetenschap op het gebied van kunstmatige-voortplantings-technologie alsmede de daaraan gerelateerde maatschappelijke vraagpunten.

Aanleiding tot deze adviezen was het voornemen van de minister om het Planningsbesluit IVF van 1989 te actualiseren. Bijna tien jaar later, in 1998, is het nieuwe Planningsbesluit een feit. Nieuw is ook de wet waarop deze regeling stoelt, te weten de Wet bijzondere medische verrichtingen die op 14 november 1997 van kracht is geworden (Wet van 24 oktober 1997, Stb 1997, 515) en de artikel 18-regeling van de Wet ziekenhuisvoorzieningen heeft vervangen.

Het belang van overheidsbemoediging op het gebied van IVF en daaraan verwante technieken is geen punt van discussie. In de parlementaire behandeling van de Wet bijzondere medische verrichtingen is IVF verschillende malen genoemd als het voorbeeld van een medische verrichting waarbij overheidsbemoediging geboden is. Daarbij spelen overwegingen van kwaliteitsborging en regulering van de behoefte een rol, maar vooral ook de ethische en juridische vragen waarmee IVF en daaraan gerelateerde technieken omgeven zijn.

De commissie is in haar beraadslaging op een vraag van maatschappelijke aard gestuit waarvoor zij in deze beschouwing specifiek aandacht vraagt met het oog op toe-

komstige ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige-voortplantingstechnologie: in hoeverre zijn de introductie van IVF en gerelateerde technieken in het recente verleden zorgvuldig verlopen en biedt de wetgeving daartoe het nodige houvast? De vraag kwam naar voren doordat het aangrijpingspunt van de commissie het Planningsbesluit IVF is en dit type regulering bij uitstek bedoeld is als sturingsmogelijkheid bij de beheersing van bepaalde medische verrichtingen na introductie daarvan in het zorgsysteem. Hoewel de vraag niet specifiek is voor kunstmatige voortplantingstechnologie, is hij op dat terrein wel pregnant aan de orde, omdat de ontwikkelingen snel gaan en ingrijpend zijn (alle door de natuur gestelde grenzen lijken doorbroken te kunnen worden). De commissie realiseert zich dat de discussie over de introductie van ‘bijzondere’ medische technologie complex is. In deze nabeschouwing pretendeert zij overigens niet een uitgekristalliseerde analyse en visie te geven. Wel meent zij bouwstenen te kunnen aandragen voor een nadere discussie over deze thematiek. Daartoe schetst zij eerst het ideaalmodel voor de beoordeling van ‘bijzondere’ medische technologie met het oog op zorgvuldige introductie en maakt zij de regelgevende kaders inzichtelijk. Vervolgens analyseert zij kort, aan de hand van haar adviezen, hoe de introductie van voortplantingstechnologie in ons land heeft plaatsgevonden en welke rol de regelgeving daarbij gespeeld heeft. Ten slotte formuleert zij enkele conclusies.

Ideaalmodel

Bij het beoordelen van een medische technologie met het oog op zorgvuldige introductie is het bepalen van de ‘rijpheid’ van toepassing van belang. Er is een aantal fasen te onderscheiden (Bux97, GR88, STG87):

- 1 De fase van ontwikkeling. Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek leidt tot resultaten die de aanzet kunnen vormen tot een nieuwe medische verrichting. In dit stadium betreft het voornamelijk laboratoriumonderzoek (inclusief onderzoek met menselijke gameten en embryo’s) en onderzoek bij proefdieren naar werkingsmechanisme, toxicologie en dergelijke.
- 2 De fase van toepassing bij de mens op proefschaal. In deze fase moet worden nagegaan of de methode werkzaam en veilig is, idealiter via gedegen onderzoek (RCT). Het onderzoek zal op beperkte schaal plaatsvinden bij proefpersonen.
- 3 De fase van onderzoek gericht op eventuele adoptie in de zorg. In deze fase richt het onderzoek (idealiter: RCT) zich op het bepalen van de juiste (optimale) indicatiestelling, op de effectiviteit (doeltreffendheid en doelmatigheid), gewenste omvang, spreiding en organisatie.
- 4 De fase van de ruimere verspreiding (diffusie). Diverse vormen van evaluatie-onderzoek zijn denkbaar, zoals het nagaan van de mogelijkheden om in fase 3 geble-

ken over- of ondergebruik tegen te gaan, of beoordeling van interdoktervariatie (of verschillen tussen instellingen) in de kwaliteit van de geboden zorg.

In de praktijk zijn deze fasen niet altijd scherp te onderscheiden. Veel zorgvormen doorlopen de eerste en tweede fase niet of onvoldoende. De overgang naar de derde fase geschiedt vaak geruisloos. Hetzelfde geldt voor de overgang naar de vierde fase. Idealiter vindt in al deze stadia onderzoek plaats en komt de volgende fase pas aan de orde als de resultaten van het onderzoek uit de vorige fase daartoe leiden. Zorgvuldige en beheerste introductie van ‘bijzondere’ medische technologie’ is een complexe zaak waarbij diverse actoren betrokken zijn: de beroepsgroep, financiers van onderzoek (waaronder NWO, Commissie Ontwikkelingsgeneeskunde, ZON), medisch-ethische toetsingscommissies, de Gezondheidsraad, de RGO, en de overheid (TK95b).

De regelgevende kaders

De regelgevende kaders beogen aan te sluiten bij het ideaalbeeld. De commissie beperkt zich hier tot het noemen van twee nieuwe wetten die naar haar mening direct van belang zijn bij de introductie van ‘bijzondere’ medische technologie. Het zijn de toekomstige Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Wet bijzondere medische verrichtingen (WBMV). Eerstgenoemde wet zal van toepassing zijn op nieuwe technieken die als zodanig nog in een stadium van medisch-wetenschappelijk onderzoek verkeren (EK98). Onderzoek moet uitwijzen of de techniek veilig, werkzaam en betrouwbaar is. De wet schrijft medisch-ethische toetsing voor van de toepassing van technieken in het kader van een geprotocolleerde onderzoeksetting. Daartoe voorziet de wet in een erkenningensysteem van medisch-ethische toetsingscommissies. Voorts roept de wet een Centrale Commissie in het leven die gehuisvest zal worden bij de Gezondheidsraad en die in eerste aanleg onderzoek ten aanzien waarvan in Nederland schaarse deskundigheid bestaat zal beoordelen op wetenschappelijke deugdelijkheid en ethische aanvaardbaarheid.

De WBMV is van toepassing op medische *verrichtingen* in de brede zin van het woord (Stb97). Daartoe behoren zowel bestaande als nieuwe, nog in ontwikkeling verkerende, technieken of methoden. De wet biedt de minister de mogelijkheid om verrichtingen, al dan niet tijdelijk, aan een vergunningensysteem te binden. Dit instrument is vergelijkbaar met het ‘oude’ systeem van artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen. Daarnaast kan de minister een verrichting vooruitlopend op een wettelijk verbod bij Algemene Maatregel van Bestuur verbieden. Voorts kent de wet de minister bevoegdheden toe in het kader van ontwikkelingsgeneeskunde.

Introductie van kunstmatige-voortplantingstechnieken in Nederland

Bij het in kaart brengen van de stand van wetenschap inzake de belangrijkste kunstmatige-voortplantingstechnieken heeft de commissie inzicht gekregen in de wijze waarop deze technieken in ons land geïntroduceerd zijn. Zij heeft zich een mening gevormd over de vraag of de introductie zorgvuldig is verlopen.

De commissie vindt dat IVF het ideaalmodel van introductie niet geheel doorlopen heeft (GR97a). Dit oordeel is in lijn met het Jaaradvies 1991 van de Gezondheidsraad dat grotendeels gewijd was aan ontwikkelingen op het gebied van voortplanting (GR92). Met name fase 3 is problematisch: er zijn te weinig gerandomiseerde onderzoeken verricht om de effectiviteit van IVF vast te stellen. De methode heeft snel toepassing gevonden in de kliniek als geaccepteerde zorgverlening en het indicatiegebied heeft zich snel uitgebreid zonder dat daar adequate onderzoeksgegevens aan ten grondslag lagen. Problematisch is ook het ontbreken van follow-up gegevens over de kinderen die na IVF zijn geboren. Wel is al in 1989 een kosteneffectiviteitsonderzoek verricht. Dit heeft er in belangrijke mate toe bijgedragen dat het aantal centra dat IVF ging toepassen beperkt bleef. De commissie heeft zich wat betreft de reguliere IVF niet verdiept in de fasen 1 en 2: dit behoorde niet tot haar taakopdracht nu IVF in Nederland sinds 1989 beschouwd wordt als een geaccepteerde zorgvoorziening en een Planningsregeling, mede gebaseerd op een Gezondheidsraadadvies uit 1986 (GR86), van kracht was.

De introductie van de techniek van cryopreservatie van embryo's is ook maar ten dele volgens het ideaalmodel verlopen (GR97a). Hier is vooral fase 2 problematisch: er is te weinig onderzoek gedaan naar de veiligheid van cryopreservatie. Ook gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit, fase 3, is schaars.

Ten aanzien van ICSI, MESA en TESE stelde de commissie al eerder vast dat de drie technieken in een uiteenlopend stadium van introductie in Nederland verkeren (GR96). Alleen de 'gewone' ICSI (met geëjaculeerd sperma) heeft op een zekere schaal toepassing gevonden en kan beschouwd worden te verkeren in fase 3. De commissie meende dat het dierexperimentele onderzoek dat aan het klinische onderzoek vooraf is gegaan, zeer beperkt was geweest, met name het onderzoek gericht op de veiligheid van de techniek voor het nageslacht. Aan dat onderzoek kleefden problemen van technische aard. De stap naar het onderzoek in de kliniek (fase 2) is mede om deze reden snel gezet*. Ook de verbreiding van ICSI als reguliere

* Gewezen zij in dit verband op een advies dat de KEMO in april 1994 uitbracht aan de IVF-centra naar aanleiding van een concreet onderzoeksprotocol op het gebied van ICSI. Op grond van de stand van wetenschap toentertijd kon de KEMO zich in grote lijnen vinden in het klinische onderzoeksvoorstel. Nadrukkelijk wees de KEMO op de onzekerheden rond de veiligheid voor het nageslacht.

toepassing (fase 3) heeft in Nederland snel plaatsgevonden.

De commissie achtte het verantwoord om ICSI te beschouwen als geaccepteerde zorg omdat de onderzoeksgegevens van de kinderen geboren na ICSI geen reden tot ongerustheid gaven. Wel stelde zij zich op het standpunt dat bij de toepassing van ICSI strenge voorwaarden (vooral ten aanzien van de indicatiestelling) in acht genomen dienen te worden en dat follow up-onderzoek van de kinderen nodig is.

Ten aanzien van MESA en TESE huldigde de commissie in haar advies van 1996 een ander standpunt. Deze technieken vonden nog nauwelijks toepassing in Nederland. De commissie pleitte voor nader dierexperimenteel onderzoek gericht op de veiligheid voor het nageslacht. Ook de beroepsgroep heeft zich terughoudend opgesteld ten aanzien van MESA en TESE in de kliniek: zij heeft een moratorium uitgevaardigd.

In dit derde advies bespreekt de commissie de stand van wetenschap ten aanzien van diverse nieuwe technieken die op verschillende wijzen gerelateerd zijn aan IVF. Allereerst besteedde zij aandacht aan PGD en aan de drie varianten van deze methode. De commissie vindt dat alle varianten nog in het stadium van medisch-wetenschappelijk onderzoek verkeren. In Nederland vindt alleen voor blastomeer-biopsie onderzoek bij patiënten plaats. Het daaraan ten grondslag liggende onderzoeksprotocol is door de KEMO goedgekeurd (KEM91, KEM94) en bevindt zich in fase 2: onderzoek bij patiënten wordt verricht om inzicht te krijgen in de veiligheid, werkzaamheid en betrouwbaarheid van de techniek. De commissie meent dat de introductie van de blastomeer-biopsie in Nederland tot dusver zorgvuldig is verlopen.

Voor de belangrijkste, in dit advies genoemde nieuwe technieken in het kader van verbetering van IVF, te weten: IVM en cryopreservatie van eicellen, acht de commissie nader dierexperimenteel en preklinisch onderzoek met embryo's (fase 1) nodig alvorens ze in het kader van een klinisch onderzoek verantwoord kunnen worden toegepast.

Uit het voorgaande blijkt dat, volgens de commissie, de vraag of de introductie van kunstmatige-voortplantingstechnieken in ons land zorgvuldig is verlopen niet met een eenvoudig 'ja' of 'nee' te beantwoorden is. Een divers beeld komt naar voren. Enige relativering is ook op zijn plaats want aan een ideaalbeeld kan in de praktijk nooit voldaan worden. Ook zij opgemerkt dat de praktijk in Nederland onvermijdelijk beïnvloed wordt door de ons omringende landen. Voorts kleven aan kunstmatige-voortplantingstechnieken bijzondere aspecten waardoor het doorlopen van de genoemde fasen van het ideaalmodel niet altijd gemakkelijk zal zijn. In het kader van fase 1 en fase 2 zal, naar gebleken, wetenschappelijk onderzoek met menselijke embryo's (preklinisch onderzoek) nodig zijn. Dit is een controversiële kwestie. Voorts gaat het vaak om een dringende hulpvraag van patiënten die vinden dat voor hun kinderwens alles moet wijken en waaraan de hulpverlener graag wil voldoen. De benodigde stappen van zorgvuldig onderzoek worden dan soms te snel gezet of zelfs overgeslagen.

Het wettelijk instrumentarium

De commissie is van mening dat de planningsregeling voor IVF op grond van de Wet ziekenhuisvoorzieningen de verbreiding van IVF (fase 4) in de hand heeft gehouden. Wat betreft de medisch-ethische toetsing van onderzoek heeft de KEMO een adviseerende rol gespeeld bij ICSI en bij PGD.

Met de nieuwe wetten, de WMO en de WBMV, krijgt de overheid meer instrumenten om de zorgvuldige introductie van technologie te bevorderen (EK98, Stb97). Zo geeft de WMO (en naar verwachting ook de toekomstige Wet handelingen met gameten en embryo's) criteria voor de beoordeling van concrete onderzoeksvoorstellen en is het aannemelijk dat de Centrale Commissie aangewezen wordt als toetsende instantie voor onderzoeksvoorstellen op het gebied van kunstmatige voortplanting. Op grond van de WBMV kan de minister een verbod uitvaardigen ten aanzien van de toepassing van een nieuwe techniek in de kliniek. De commissie gaat er van uit dat hier een mogelijkheid ligt om te voorkomen dat de stap naar reguliere zorgverlening te snel wordt gezet.

Conclusies en aanbevelingen

De introductie van 'bijzondere' medische technologie is complex. Wegens een aantal bijzondere aspecten geldt dit temeer voor nieuwe technologie op het terrein van kunstmatige voortplanting. Ondanks signalerende adviezen van de Gezondheidsraad die op onderdelen gevolg hebben gekregen in regelgeving, is de introductie van kunstmatige voortplantingstechnieken in ons land niet helemaal bevredigend verlopen. Het belangrijkste kritiekpunt van de commissie betreft het overslaan van stappen in het onderzoekstraject: dierexperimenteel onderzoek, preklinisch onderzoek met embryo's, gerandomiseerde trials met patiëntengroepen, en follow-up onderzoek bij de kinderen. Zij is van mening dat de ontwikkeling en eventuele introductie van toekomstige technieken meer dan thans het geval is volgens de lijnen van het ideaalmodel moet verlopen. De genoemde nieuwe wetgeving kan volgens haar een bruikbaar instrument zijn om dat te bewerkstelligen. De commissie wijst er echter op dat het uitvoeren van onderzoek niet mogelijk is als de financiële middelen daartoe ontbreken. Bij het stellen van prioriteiten voor onderzoek dient naar de mening van de commissie nadrukkelijk ook rekening te worden gehouden met de financiële implicaties van een zorgvuldige fasering. Die prioritering is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van de overheid, de beroepsgroep en financiers van onderzoek. De commissie meent dat waar medi-

sche hulp bij voortplanting maatschappelijk van belang wordt geacht, ook een zorgvuldige ontwikkeling van kennis en technieken op dat terrein gefaciliteerd dient te worden.

De commissie constateert met instemming dat in het huidige beleid sterke nadruk wordt gelegd op het principe van 'evidence based medicine' als het gaat om de introductie van nieuwe technologie in de zorg. Dit principe dient ook het uitgangspunt te zijn op het terrein van kunstmatige voortplanting, eens temeer omdat daar altijd ook de gezondheid en overige belangen van het nageslacht in het geding zijn.

Rijswijk, 19 maart 1998,
namens de commissie

mw mr JGM Aartsen,
secretaris

dr WJ Dondorp,
secretaris

prof. dr JW Wladimiroff,
voorzitter

Literatuur

-
- AFS86 American Fertility Society. Ethical considerations of the new reproductive technologies by the ethics committee of the American Fertility Society. *Fertil Steril* 1986; 46 (S1): 51S-52 S.
- AFS94 American Fertility Society.. Ethical considerations of the new reproductive technologies by the ethics committee of the American Fertility Society. Preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 1994; 62 (S1): 64S-66S.
- Ala96 Alak BM, Smith GD, Woodruff TK, e.a. Enhancement of primate oocyte maturation and fertilization in vitro by inhibin A and activin A. *Fertil Steril* 1996; 66: 646-53.
- AlH86 Al-Hasani S, Diedrich K, van der Ven H, e.a. Erste Ergebnisse der Kryokonservierung von menschlichen Oozyten. *Geburtshilfe Frauenheilk* 1986; 46: 643-4.
- Aml96 Amleh A, Ledee N, Saeed J, e.a. Competence of oocytes from the B6.YDOM sex-reversed female mouse for maturation, fertilization, and embryonic development in vitro. *Dev Biol* 1996; 178: 263-75.
- Ang94 Angell RR. Possible pitfalls in preimplantation diagnosis of chromosomal disorders based on polar body analysis. *Hum Reprod* 1994; 9: 181-2.
- Ao96 Ao A, Handyside A, Winston RM. Preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis (delta F508). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 7-10.
- ASR97 American Society for Reproductive Medicine. Embryo splitting for infertility treatment. *Fertil Steril* 1997; 67 (S1): 4S-5S.
- Bah96 Bahadur G, Steele SJ. Ovarian tissue cryopreservation for patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 2215-6.
- Bal97 Balen van F, Vergeer MM, Ketting E. Perspectieven van pre-implantatie diagnostiek en verwante technologieën. Utrecht/Amsterdam: NISSO/UvA, Faculteit POW, 1997.
-

- Bar95 Barnes FL, Crombie A, Gardner DK, e.a. Blastocyst development and birth after in-vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching. *Hum Reprod* 1995; 10: 3243-7.
- Bar96 Barnes FL, Kausche A, Tiglias J, e.a. Production of embryos from in vitro-matured primary human oocytes. *Fertil Steril* 1996; 65: 1151-6.
- Bea96 Beaufort de I. Conditions for embryo research. In particular the 'only surplus embryos' condition. Raad van Europa. Third Symposium on Bioethics. Medically-assisted procreation and the protection of the human embryo. Straatsburg 15-18 December 1996. CDBI/SPK (96) 7.
- Beh95 Behboodi E, Anderson GB, BonDurant RH, e.a. Birth of large calves that developed from in vitro-derived bovine embryos. *Theriogenology* 1995; 44: 227-32.
- Ber96 Bernard A, Fuller BJ. Cryopreservation of human oocytes: a review of current problems and perspectives. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 193-207.
- Big97 Biggers JD, Summers MC, McGinnis LK. Polyvinyl alcohol and amino acids as substitutes for bovine serum albumin in culture media for mouse preimplantation embryos. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 125-35.
- Boe93 Boer Th A. Morele aspecten van experimenten met pre-embryo's. In: Stichting Biowetenschappen en Maatschappij. Pre-embryo. Het prille begin. Leiden: CABIO, 1993: 33-41.
- Bon89 Bongso A, Soon-Chye N, Sathananthan H, e.a. Improved quality of human embryos when co-cultured with human ampullary cells. *Hum Reprod* 1989; 4: 706-13.
- Bor80 Borland RM, Biggers JD, Lechene CP, e.a. Elemental composition of fluid in the human Fallopian tube. *J Reprod Fertil* 1980; 58: 479-82.
- Bou92 Bouquet M, Selva J, Auroux M. The incidence of chromosomal abnormalities in frozen-thawed mouse oocytes after fertilization. *Hum Reprod* 1992; 7: 76-80.
- Boy91 Boyle J. The Roman Catholic Tradition and Bioethics. In: Brody A, Lustig BA, Tristram Engelhardt H, red, e.a. *Bioethics Yearbook. Volume 1. Theological developments in Bioethics: 1988-1990*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991: 5-21
- Bra89 Braake te ThAM. Experimenten met embryo's. Een gezondheidsrechtelijke benadering. *Tijdschr Gezondheidsr* 1989; (maart): 86-94.
- Bra93 Braake te ThAM. De status van het (pre-)embryo; juridische aspecten van het onderzoek met (pre-)embryo's. In: Stichting Biowetenschappen en Maatschappij. Pre-embryo. Het prille begin. Leiden: CABIO, 1993: 43-52.
- Bra95 Braake te Th A M. De juridische status van het embryo: een stevig aangemeerde leer. *Tijdschr Gezondheidsr* 1995: 80-4.
- Bro96 Broekhuijsen-Molenaar AML. The legal status of the embryo in vitro. Raad van Europa. Third Symposium on Bioethics. Medically-assisted procreation and the protection of the human embryo. Straatsburg 15-18 December 1996. CDBI/SPK (96) 17.
- Bur94 Burg van der W. De juridische "status" van het embryo: een op drift geraakte fictie [met reactie van HJJ Leenen en naschrift van de auteur] *Tijdschr Gezondheidsr* 1994; 7: 386-409.
- Bur95a Burg van der W. Symboolwerking van embryo-wetgeving. *Nederl Juristenblad* 1995; 22 september. Afl 33: 1236-41.
-

- Bur95b Burn J, Strachan T. Human embryo use in developmental research. *Nature Genet* 1995; 11: 3-6.
- Bus85 Buster JE, Bustillo M, Rodi IA, e.a. Biologic and morphologic development of donated human ova recovered by nonsurgical uterine lavage. *Am J Obster Gynaecol* 1985; 153: 211-7.
- Bux97 Buxton M. Economic evaluation early in the life style of a medical technology. Abstract. European Workshop: Scanning the horizon for emerging health technologies. Copenhagen, 12 en 13 september 1997.
- Cah97 Cahill DJ. Risks of GnRH agonists administration in early pregnancy. In: Filicori M, Flamigni V. Ovulation update '98. New-York, Londen: Parthenon, 1997.
- Can94 Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG, e.a. Cryopreservation of immature mouse oocytes. *Hum Reprod* 1994; 9: 1738-42.
- CDA92 Wetenschappelijk Instituut voor het CDA. Genen en Grenzen. Een christen-democratische bijdrage aan de discussie over de gentechnologie. Den Haag: Wetenschappelijk Instituut voor het CDA, 1992.
- CCN86 Comité Consultatif National d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques. In: CCNE. Dixième Anniversaire. Les Avis de 1983 à 1993. Parijs: CCNE, 1993: 113-61.
- CCN97 Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. réponse au Président de la République au sujet du clonage reproductif. Les Cahiers CCNE 12, 22 april 1997: 17-44.
- Cha91 Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, e.a. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991; 55: 109-13.
- Cha95 Chappel SC. Heterogeneity of follicle stimulating hormone. Control and physiological function. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 479-87.
- Che86 Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; ii: 884-6.
- Coh90 Cohen J, Elsner C, Kort H, e.a. Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation. *Hum Reprod* 1990; 5: 7-13.
- Coh91 Cohen J, Hotz RL. Human embryo research: ethics and recent progress. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991; 3: 678-84.
- Coh92 Cohen J, Alikani M, Reing AM, e.a. Selective assisted hatching of human embryos. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21: 565-70.
- Coh94 Cohen J, Tomkin G. The science, fiction, and reality of embryo-cloning. *Kennedy Inst Ethics J* 1994; 4: 193-203.
- CON96 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. Raad van Europa: Straatsburg, 1996. DIR/JUR (96) 14.
- Cor96 Cortvrindt R, Smits J, van Steirteghem AC. A morphological and functional study of the effect of slow freezing followed by complete in-vitro maturation of primary mouse ovarian follicles. *Hum Reprod* 1996; 11: 2648-55.
- Dav95 Davis D S. Embryos created for research purposes. *Kennedy Inst Ethics J* 1995; 5: 343-54.
- Day95 Daya S, Gunby J, Hughes EG, e.a. Natural cycles for in-vitro fertilization: cost-effectiveness analysis and factors influencing outcome. *Hum Reprod* 1995; 10: 1719-24.
-

- Del93 Delhanty JD, Griffin DK, Handyside AH, e.a. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridisation, (FISH). *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1183-5.
- Dok90 Dokras A, Sargent IL, Ross C, e.a. Trophoctoderm biopsy in human blastocysts. *Hum Reprod* 1990; 5: 821-5
- Don87 *Donum Vitae* Instructie van de Congregatie voor de geloofsleer over de eerbied voor het beginnend menselijk leven en de waardigheid van de voortplanting. *Archief Kerken* 1987; 42: 352-379.
- Dum97 Dumoulin JCM, van Wisen LCP, Menheere PPCA, e.a. Taurine effects as an osmolyte in human and mouse oocytes and embryos. *Biol Reprod* 1997; 56: 739-44.
- Dun90 Dungen van den HM, Dieten van JA, Rees van GP, e.a. Testicular weight, tubular diameter and number of Sertoli cells in rats are decreased after early prepuberal administration of an LHRH-antagonist: the quality of spermatozoa is not impaired. *Life Sci* 1990; 46: 1081-9.
- Dup88 Dupuis HM, de Beaufort ID. De morele positie van de ongeborene. In: de Beaufort ID, Dupuis HM, red. *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: van Gorcum, 1988: 375-94.
- Edi97 Edirisinghe WR, Junk SM, Matson PL, e.a. Birth from cryopreserved embryos following in-vitro maturation of oocytes and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 1056-8.
- Edw97 Edwards RG, Beard HK. Oocyte polarity and cell determination in early mammalian embryos. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 863-905.
- Eij97 Eijk WJ. Criteria voor de status van het menselijk embryo. In: Eijk WJ, Lelkens JPM, Garrett P, red. *Het embryo iets of iemand? Oegstgeest: Colomba*, 1997: 25-37.
- Eis97 Eisenberg VH, Schenker JG. Preembryo research: medical aspects and ethical concerns. *Obstet Gynaecol Surv* 1997; 52: 565-74.
- EK88 Eerste Kamer der Staten-Generaal. Beleidsdebat naar aanleiding van begroting WVC, 14 juni 1988.
- EK98 Eerste Kamer der Staten-Generaal. Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. *Handelingen Eerste Kamer, vergaderjaar 1997/1998*, 22 588.
- Els93 Elst van der J, Nerinckx S, van Steirteghem A. Association of ultrarapid freezing of mouse oocytes with increased polyploidy at the pronucleate stage, reduced cell numbers in blastocysts and impaired fetal development. *J Reprod Fertil* 1993; 99: 25-32.
- Epp77 Eppig JJ, Mouse oocyte development in vitro with various culture systems. *Dev Biol* 1977; 60: 371-88.
- Epp89 Eppig JJ, Schroeder AC. Capacity of mouse oocytes from preantral follicles to undergo embryogenesis and development to live young after growth, maturation and fertilization in vitro. *Biol reprod* 1989; 41: 268-76.
- Epp96 Eppig JJ, O'Brien MJ. Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod* 1996; 54: 197-207.
- Eve97 Evers JLH. Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 1997; 110: 407-8.
- Fau98 Fauser BCJM *Zorg rondom de voortplanting: luxe geneeskunde? Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de gynaecologische endocrinologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op 29 januari 1998*. Rotterdam: EUR, 1998.
-

- Fir91 First NL Micromanipulation techniques with potential use in animal agriculture. In: Verlinsky Y, Kuliev AM, red. Preimplantation genetics. New York: Plenum Press, 1991: 49-61.
- Gar93a Gardner DK, Sakkas D. Mouse embryo cleavage, metabolism and viability: role of medium composition. Hum Reprod 1993; 8: 288-95.
- Gar93b Gardner DK, Leese HJ. Assessment of embryo metabolism and viability. Handbook of *in vitro* fertilization. Boca Raton: CRC press, 1993.
- Geb95 Geber S, Winston RM, Handyside AH. Proliferation of blastomeres from biopsied cleavage stage human embryos in vitro: an alternative to blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis. Hum Reprod 1995; 10: 1492-6.
- Ger93 Gerrand N. Creating embryos for research. J Appl Philos 1993; 10: 175-87.
- Ger94 Geraedts JPM, Pieters MHEC, Dreesen J, e.a. IVF en pre-implantatiediagnostiek. In: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR. Fertilitetsonderzoek en behandeling anno 1994. Proceedings van het congres gehouden op 9, 10 en 11 februari 1994. De Doelen Rotterdam. Oss: Organon, 1994: 251-256.
- Gia97 Gianaroli L, Magli MC, Munné S, e.a. Will preimplantation genetic diagnosis assist patients with a poor prognosis to achieve pregnancy? Hum Reprod 1997; 12: 1762-7.
- Gil97 Gilchrist RB, Nayadu PL, Hodges JK. Maturation, fertilization and development of marmoset monkey oocytes in vitro. Biol Reprod 1997; 56: 238-46.
- Glo77 Glover J. Causing death and saving lives. Londen: Penguin books, 1977.
- Goo94 Gook DA, Osborn SM, Bourne H, e.a. Fertilization of human oocytes following cryopreservation; normal karyotypes and absence of stray chromosomes. Hum Reprod 1994; 9: 684-91.
- Gos94 Gosden RG, Baird DT, Wade JC, e.a. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. Hum Reprod 1994; 9: 597-603.
- Gos97 Gosden RG, Rutherford AJ, Norfolk DR. Ovarian banking for cancer patients. Transmission of malignant cells in ovarian grafts. Hum Reprod 1997; 12: 403.
- GR86 Gezondheidsraad. Commissie Kunstmatige voortplanting. Kunstmatige voortplanting. Den Haag: Gezondheidsraad, 1986; publicatie nr 1986/26.
- GR88 Gezondheidsraad. Rigter H. De proef op de som. Over onderzoek en evaluatie in de Gezondheidszorg. Achtergrond studie bij het advies Grenzen aan de Gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 1988; publicatie nr A88/1.
- GR89 Gezondheidsraad. Commissie Erfelijkheid. Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989. Publicatie nr 1989/31.
- GR92 Gezondheidsraad. Beraadsgroep Geneeskunde. Jaaradvies Gezondheidszorg 1991. Den Haag: Gezondheidsraad, 1992; publicatie nr 1991/24.
- GR93 Gezondheidsraad. Commissie Medische Keuringen. Keuren en voorspellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993; publicatie nr 1993/11.
- GR94a Gezondheidsraad. Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/22.
-

- GR94b Gezondheidsraad. Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. Commentaar op het ontwerpverdrag bio-ethiek van de Raad van Europa. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/30.
- GR95 Gezondheidsraad. Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. Geslachtskeuze om niet-medische redenen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatie nr 1995/11.
- GR96 Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. ICSI. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/06.
- GR97a Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/03.
- GR97b Gezondheidsraad. Voorzitter. Onderzoek met embryonale stamcellen. Signalement ten behoeve van aangekondigde wetgeving. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/27.
- Gri92 Grifo JA, Tang YX, Cohen J, e.a. Pregnancy after embryo biopsy and coamplification of DNA from X and Y chromosomes. *JAMA* 1992; 268(6): 727-9.
- Gri94 Grifo JA, Tang YX, Munné S., e.a. Healthy deliveries from biopsied human embryos. *Hum Reprod* 1994; 9: 912-4.
- Gri94 Griffin DK, Handyside AH, Harper JC, e.a. Clinical experience with preimplantation diagnosis of sex by dual fluorescent in situ hybridization. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 132-43.
- Gri94 Grifo JA, Tang YX, Munné S., e.a. Healthy deliveries from biopsied human embryos *Hum Reprod* 1994; 9: 912-4.
- Gri96 Grifo JA, Tang YX, Munné S, e.a. Update in preimplantation genetic diagnosis - Successes, advances, and problems. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 135-8.
- Hal93 Hall JL, Engel D, Gindoff PR, e.a. Experimental cloning of human polyploid embryos using an artificial zona pellucida. The American Fertility Society conjointly with the Canadian Fertility and Andrology Society, Program Supplement, 1993 Abstracts of the scientific oral and poster sessions, S1.
- Han89 Handyside AH, Pattinson JK, Penketh RJ, e.a. Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet* 1989; i: 347-9.
- Han90 Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, e.a. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-70.
- Han92 Handyside AH, Lesko JG, Tarin JJ, e.a. Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 905-9.
- Han96 Handyside AH. Preimplantation genetic diagnosis today. *Hum Reprod* 1996, V11, S1: 139-151.
- Han97 Handyside AH, Delhanty JDA. Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises. *Trends Genet* 1997; 13: 270-5.
- Har85 Harris J. The value of life. An introduction to medical ethics. Londen: Routledge, 1985
- Har93a Hartogh den GA. Kun je een zygote liefhebben? Over de waarde van het leven en de grenzen van de morele gemeenschap. Rede uitgesproken op 24 september 1993 bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de ethische aspecten van de gezondheidszorg. Universiteit van Amsterdam. Utrecht: Stichting Socrates, 1993.
-

- Har93b Hartog-van ter Tholen den RM. Beleidsvorming over het omgaan met embryo's bij politieke en maatschappelijke dissensus. In: FWA Brom, BJ van den Bergh, AK Huibers (red). *Beleid en ethiek*. Uitgave in samenwerking met het Centrum voor Bio-ethiek en gezondheidsrecht. Assen: Van Gorcum, 1993: 112-24.
- Har94 Hartogh den GA. Experimenten met embryo's: de wet en de wetenschap. *Med Contact* 1994; 49: 1043-4.
- Har95 Harper JC, Coonen E, Handyside AH, e.a. Mosaicism of autosomes and sex chromosomes in morphologically normal, monospermic preimplantation human embryos. *Prenat Diagn* 1995; 15: 41-9.
- Har96a Harper JC, Delhanty JD. Detection of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos using FISH. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 137-9.
- Har96b Harper JC. Preimplantation diagnosis of inherited disease by embryo biopsy - An update of the world figures. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 90-5.
- Har96c Hartshorne GM. Fetal ovarian tissue in vitro. *Assisted Reprod Rev* 1996; 6: 72-82.
- Her96 Hermerén G. The nature and status of the embryo: philosophical aspects. Raad van Europa. Third Symposium on Bioethics. Medically-assisted procreation and the protection of the human embryo. Straatsburg 15-18 December 1996. CDBI/SPK (96) 26.
- HFE94 HFEA Donated ovarian tissue in embryo research & assisted conception. Report. HFEA, 1994.
- Hol96 Holm P, Walker SK, Seamark RF. Embryo viability, duration of gestation and birth weight in sheep after transfer of in vitro matured and in vitro fertilized zygotes cultured in vitro or in vivo. *J Reprod Fertil* 1996; 107: 175-81.
- Hon96 Honnefelder L. Nature and status of the embryo: philosophical aspects. Raad van Europa. Third Symposium on Bioethics. Medically-assisted procreation and the protection of the human embryo. Straatsburg 15-18 December 1996. CBBI/SPK (96)33.
- Hui94 Huisman GJ, Alberda AT, Leerentveld RA, e.a. A comparison of in vitro fertilization results after embryo transfer after 2, 3, and 4 days of embryo culture. *Fertil Steril* 1994; 61: 970-1.
- Hur98 Hurst BS, TucKer KE, Awoniyi CA, e.a. Assisted hatching does not enhance success in good prognosis patients. *J Ass Reprod Genet* 1998; 15: 62-6.
- Hwa97 Hwang JL, Lin YH, Tsai YL. Pregnancy after immature oocyte donation and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1997; 86: 1139-40.
- IWG94 International Working Group on Preimplantation Genetics. Newsletter 1994.
- IWG96 International Working Group on Preimplantation Genetics. Newsletter 1996.
- Jan97 Jansen CAM. Recombinant FSH without GnRH: an oxymoron? In: Jones HW, Lunenfeld B. *Evolution in ovulation induction and ART: new treatment modalities for the next millennium*. Golden CO: Publ Medical Education Collaborative, 1997.
- Jam94 James RM, West JD. A chimaeric animal model for confined placental mosaicism. *Human Genet* 1994; 93: 603-4.
- Jar97 Jaroudi KA, Hollanders JMG, Sieck UV, e.a. Pregnancy after transfer of embryos which were generated from in-vitro matured oocytes. *Hum Reprod* 1997; 12: 857-9.
- Joc89 Jochemsen H. Het menselijk embryo als middel. Is het tot stand brengen van menselijke embryo's ten behoeve van onderzoek geoorloofd? *Med Contact* 1989; 44: 466-9.
-

- Jon89 Jones DG. Brain birth and personal identity. *J Med Ethics* 1989; 14: 173-8.
- Jon94 Jones HW Jr, Edwards RG, Seidel GE Jr. On attempts at cloning in the human. *Fertil Steril* 1994; 61: 423-6.
- Kar96 Karlsson JO, Eroglu A, Toth TL, e.a. Fertilization and development of mouse oocytes cryopreserved using a theoretically optimized protocol. *Hum Reprod* 1996; 11: 1296-305.
- KEM91 Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO). Kunstmatige voortplanting en erfelijkheidsdiagnostiek. In: KEMO. KEMO Jaarverslag 1989 en 1990. Den Haag: Gezondheidsraad 1991; publikatie nr A91/5: 9-15.
- KEM94 Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO). Advies aan de medisch-ethische toetsingscommissie van de Rijksuniversiteit Limburg inzake het protocol 'pre-embryo diagnostiek van erfelijke aandoeningen'. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/K02 (niet openbaar).
- Kob97 Kobusch T. Die Entdeckung der Person. *Metaphysik der Freiheit und modernes Menschenbild*. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft, 1997.
- Kru97 Kruip ThAM, Daas den JHG. In vitro produced and cloned embryos: effects on pregnancy, parturition and offspring. *Theriogenology* 1997; 47: 43-52.
- Kui89 Kuitert HM. Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen. Baarn: Ten Have, 1989.
- Kui91 Kuitert HM. De morele status van het embryo. De pauselijke instructie *Donum Vitae*. In: de Wert GMWR, de Beaufort I, red. Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte. Baarn: Ambo, 1991: 48-72; (Reeks Gezondheidsethiek nr 7).
- Lan98 Lanzendorf SE, Nehchiri F, Mayer JF, e.a. A prospective, randomized, double blind study for the evaluation of assisted hatching in patients with advanced maternal age. *Hum Reprod* 1998; 13: 409-13.
- Lat95 Latham KE, Doherty AS, Scott CD, e.a. Mechanistic and developmental aspects of genetic imprinting in mammals. *Int Rev Cytol* 1995; 160: 53-98.
- Lee94 Leenen HJJ Handboek Gezondheidsrecht. Deel 1: rechten van mensen in de gezondheidszorg. [Derde druk]. Alphen aan den Rijn: Samson/Tjeenk Willink, 1994.
- Lee95 Leese HJ. Metabolic control during preimplantation mammalian development. *Human Reprod Update* 1995; 1:63-72
- Lig97 Lighten AD, Hardy K, Winston RML, e.a. IGF2 is parentally imprinted in human preimplantation embryos. *Nature Genetics* 1997; 15:122-23
- LIN88 Prof. dr GA Lindeboominstituut. De status van het menselijk embryo. Ede: Lindeboom Instituut, 1988; (Rapport van het Prof. dr GA Lindeboominstituut. nr 1).
- Lis97 Lissens W, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis: Current status and new developments. *Hum Reprod* 1997; 12: 1756-61.
- Loc64 Locke J. An essay concerning human understanding. Londen: Fontana, Collins, 1964.
- Loc88 Lockwood M. Warnock versus Powell (and Harradine); when does potentiality count? *Bioethics* 1988; 2: 187-13.
- Lon96 Lonergan P, Carolan C, van Langendonck A, e.a. Role of epidermal growth factor in bovine oocyte maturation and preimplantation embryo development in vitro. *Biol Reprod* 1996; 54: 1420-9.
-

- Mac94 Macklin R. Splitting embryo's on the slippery slope: ethics and public policy. *Kennedy Inst Ethics J* 1994; 4: 209-25.
- Man96 Mancuso S, Caruso A, Lanzone A. Preimplantation diagnosis for older mothers. Ethical and biological problems of the preimplantation genetic diagnosis for older mothers. *Hum Reprod* 1996; 11: 2349-51.
- Mar96 Martino A, Songsasen N, Leibo SP. Development into blastocysts of bovine oocytes cryopreserved by ultra-rapid cooling. *Biol Reprod* 1996; 54: 1059-69.
- Mau96 Mauron A. What developments of human embryo research would be philosophically challenging? In: Evans D, Pickering N, red. *Conceiving the embryo. Ethics, law and practice in human embryology*. Den Haag: Martinus Nijhoff Publishers, 1996: 283-96.
- McC94 McCormick RA. Blastomere separation. Some concerns. *Hastings Cent Rep* 1994; 24: 14-6.
- McL89 McLaren A. IVF: regulation or prohibition? *Nature* 1989; 342: 469-70.
- McL96 McLaren A. Research on embryos in vitro. The various types of research. Raad van Europa. Third symposium on bioethics. Medically assisted procreation and the protection of the embryo. Straatsburg 15-18 December 1996. CDBI/SPL (96) 22.
- McL97 McLaren A. A note on "totipotency". *Biomedical ethics. Newslett Eur Network Biomed Ethics (Zentrum für Ethik in den Wissenschaften der Universität Tübingen)* 1997; 2: 7-8.
- Men90 Menezo YJ, Guerin JF, Czyba JC. Improvement of human early embryo development in vitro by coculture on monolayers of Vero cells. *Biol Reprod* 1990; 42: 301-6.
- Mer96 Mermillod P, Lonergan P, Carolan C, e.a. Maturation ovocyttaire in vitro chez les ruminants domestiques. *Contracept Fertil Sexual* 1996; 24: 552-8.
- Mie93 Miedzybrodska Z, Templeton T, Dean J, e.a. Preimplantation diagnosis or chorionic villus biopsy? Women's attitudes and preferences. *Hum Reprod* 1993; 8: 2192-6.
- Mug93 Muggleton-Harris AL, Braude PR. Preimplantation diagnosis of genetic disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 600-5.
- Mun93 Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, e.a. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1993; 8: 2185-91.
- Mun94 Munné S, Weier HU, Grifo J, e.a. Chromosome mosaicism in human embryos. *Biol Reprod* 1994; 51: 373-9.
- Mun95a Munné S, Alikani M, Tomkin G, e.a. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-91.
- Mun95b Munné S, Sultan KM, Weier HU, e.a. Assessment of numeric abnormalities of X, Y, 18, and 16 chromosomes in preimplantation human embryos before transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1191-9.
- Mun95c Munné S, Dailey T, Sultan KM, e.a. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy. *Hum Reprod* 1995; 10: 1014-20.
- Mun95d Munné S, Alkani A, Tomkin G, e.a. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-91.
- NAB94 National Advisory Board on Ethics in Reproduction (NABER). Report on human cloning through embryo splitting: An amber light. *Kennedy Inst Ethics J* 1994; 4: 251-82.
-

- Nag96 Nagy ZP, Cecile J, Liu J, e.a. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection of in vitro matured germinal-vesicle stage oocytes: case report. *Fertil Steril* 1996; 65: 1047-50.
- Nay94 Nayudu PL. In-vitro growth of oocytes. The use of immature human oocytes for reproductive technology: potential risks and benefits. *Hum Reprod* 1994; 9: 1585-88.
- New96 Newton H, Aubard Y, Rutherford A, e.a. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996; 11: 1487-91.
- NIH94 National Institutes of Health. Final report of the Human Embryo Research Panel. Bethesda: NIH, 1994.
- Okt98 Oktay K, Newton H, Aubard Y, et al. Cryopreservation of immature human oocytes and ovarian tissue. An emerging technology? *Fertil Steril* 1998; 69: 1-7.
- Par96 Partridge RJ, Leese HJ. Consumption of amino acids by bovine preimplantation embryos. *Reprod Fertil Develop* 1996; 8: 945-50
- Par97 Park SE, Son WY, Lee SH, e.a. Chromosome and spindle configurations of human oocytes matured in vitro after cryopreservation at the germinal vesicle stage. *Fertil Steril* 1997; 68: 920-6.
- Pau97 Paul S. Genetic Testing: sliding down the slippery slope? *Biomedical Ethics. Newslett Eur Network Biomed Ethics (Zentrum für Ethik in den Wissenschaften der Universität Tübingen)* 1997; 2: 69-72.
- Per91 Pergament E. Preimplantation diagnosis: a patient perspective. *Prenat Diagn* 1991; 11: 493-500.
- Pic95 Pickering SJ, Muggleton-Harris AL. Reliability and accuracy of polymerase chain reaction amplification of two unique target sequences from biopsies of cleavage-stage and blastocyst-stage human embryos. *Hum Reprod* 1995; 10: 1021-9.
- Pie97 Pierce KE, Michalopoulos J, Kiessling AA, e.a. Preimplantation development of mouse and human embryos biopsied at cleavage stages using a modified displacement technique. *Hum Reprod* 1997; 12: 351-6.
- RCN93 Royal Commission on new reproductive technologies. Proceed with Care. Final Report of the Royal Commission on new reproductive technologies. Ottawa: Communications Group Publishing, 1993.
- Rei93 Reinders JS. De bescherming van het ongeboren leven. Morele en godsdienstige overwegingen bij experimenten met menselijke embryo's. Baarn: Ten Have 1993.
- Rei92 Reinders JS. Moeten wij gehandicapt leven voorkomen? Preadvies uitgebracht ten behoeve van de jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Bioethiek (NVBE) op 14 juni 1996. Utrecht: NVBE, 1996.
- Rei97 Reichlin M. The argument from potential: a reappraisal. *Bioethics* 1997; 11: 1-23.
- Reu96 Reubinoff BE, Shushan A. Preimplantation diagnosis in older patients. To biopsy or not to biopsy? *Hum Reprod* 1996; 11: 2071-5.
- Rob86 Robertson JA. Embryos, families and procreative liberty: the legal structure of the new reproduction. *Southern Cal Law Rev* 1986; 59: 933-1041.
- Rob94 Robertson JA. Children of choice. Freedom and the new reproductive technologies. Princeton NJ: Princeton University Press, 1994.
- Rob95 Robertson JA. Symbolic issues in embryo-research. *Hastings Center Rep* 1995; 25: 37-8
- Rus97 Russell JB, Knezevich KM, Fabian, e.a. Unstimulated immature oocyte retrieval: early versus midfollicular endometrial priming. *Fertil Steril* 1997; 67: 616-20.
-

- Sch94 Schoolcraft WB, Schlenker T, Gee M, e.a. Assisted hatching in the treatment of poor prognosis in vitro fertilization candidates. *Fertil Steril* 1994; 62: 551-4.
- Sch95 Schoolcraft WB, Schlenker T, Jones GS, e.a. In vitro fertilization in women age 40 and older: the impact of assisted hatching. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 581-4.
- Sch96a Schulman JD, Black SH, Handyside A, e.a. Preimplantation genetic testing for Huntington disease and certain other dominantly inherited disorders. *Clin Genet* 1996; 49: 57-8.
- Sch96b Scholtes MCW, Zeilmaker GH. A prospective, randomized study of embryo transfer results after 3 or 5 days of embryo culture in in vitro fertilization *Fertil Steril* 1996; 65: 1245-48.
- Sch96c Schramm RD, Bavister BD. Development of in-vitro-fertilized primate embryos into blastocysts in a chemically defined, protein-free culture medium. *Hum Reprod* 1996; 11: 1690-7.
- Sha96 Shaw JM, Bowles J, Koopman P, e.a. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1668-73.
- Sha97 Shaw J, Trounson AO. Oncological implications in the replacement of ovarian tissue *Hum Reprod* 1997; 12: 403-5.
- Sim95 Simon C, Pellicer A, Polan ML. Interleukin-1 system corstalk between embryo and endometrium implantation, *Human Reprod* 1995; 10 (Suppl 2): 43-54.
- Sin84 Singer P, Wells D. *The reproductive revolution. New ways of making babies.* Oxford: Oxford University Press, 1984.
- Sin90 Singer P, Dawson K. IVF technology and the argument from potential. In: Singer P, Kuhse H, Buckle S, red, e.a. *Embryo Experimentation.* Cambridge, New York: Cambridge University Press, 1990: 176-89
- Son96 Son WY, Park SE, Lee KA. Effects of 1,2-propanediol and freezing-thawing on the in vitro developmental capacity of human immature oocytes. *Fertil Steril* 1996; 66: 995-9.
- Sou96a Soussis I, Harper JC, Kontogianni E, e.a. Pregnancies resulting from embryos biopsied for preimplantation diagnosis of genetic disease: biochemical and ultrasonic studies in the first trimester of pregnancy. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 254-8.
- Sou96b Soussis I, Harper JC, Handyside AH, e.a. Obstetric outcome of pregnancies resulting from embryos biopsied for pre-implantation diagnosis of inherited disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 784-8.
- Spr89 Spreeuwenberg C. Geen kweek van menselijke vruchten voor research. *Med Contact* 1989; 44: 463-6.
- Stb92 Wet van 29 oktober 1992, houdende regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). *Staatsblad* 1992, 611.
- Stb96 Wet van 24 mei 1996, houdende regels omtrent het ter beschikking stellen van organen (Wet op de orgaan-donatie). *Staatsblad* 1996, nr 370.
- Stb97 Wet van 24 oktober 1997, houdende regels betreffende bijzondere verrichtingen op het gebied van de gezondheidszorg (Wet op bijzondere medische verrichtingen). *Staatsblad* 1997, nr 515.
- Ste92 Steinbock B. *Life before birth. The moral and legal status of embryos and fetuses.* Oxford: Oxford University Press, 1992.
- STG87 Scenario Commission on future health care technology. *Anticipating and assessing health care technology. Vol 1. General considerations and policy conclusions.* Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1987.
-

- Str94 Strom CM, Rechitsky S, Wolf G, e.a. Reliability of polymerase chain reaction (PCR) analysis of single cells for preimplantation genetic diagnosis. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 55-62.
- Sue97 Sueka K, Shiokawa S, Miyazaki T, e.a. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation. *Fertil Steril* 1997; 67:799-811.
- Sut93 Sutorius EPhR. Manipuleren met leven. Preadvies Nederlandse Juristen Vereniging. *Handelingen Ned Jurist Ver* 1993; 123 (deel I): 129-329.
- Tak92 Takeuchi K, Sandow BA, Morsy M, e.a. Preclinical models for human pre-embryo biopsy of genetic diagnosis. 1. Efficiency and normalcy of mouse pre-embryo development after different biopsy techniques. *Fertil Steril* 1992; 57: 425-30.
- Tar92 Tarin JJ, Conaghan J, Winston RM, e.a. Human embryo biopsy on the 2nd day after insemination for preimplantation diagnosis: removal of a quarter of embryo retards cleavage. *Fertil Steril* 1992; 58: 970-6.
- Tau85 Tauer CA. Personhood and human embryos and fetuses. *J Med Philos* 1985; 10: 253-66.
- Tes92 Testart J. *Le désir du gène*. Éditions François Bourin, 1992.
- Tes96 Tesarik J, Mendoza C. Genomic imprinting abnormalities: a new potential risk of assisted reproduction. *Mol Hum Reprod* 1996; 2; 295-8.
- Tho96 Thompson JG, Duganzich D. Analysis of culture systems for bovine *in vitro* embryo production reported in abstracts of the Proceedings of the International Embryo Transfer Society (1991-1995). *Theriogenology* 1996; 45: 195.
- Tho97 Thompson JG Comparison between in vivo-derived and in vitro-produced pre-elongation embryos from domestic ruminants. *Reprod Fertil Dev* 1997; 9: 341-54.
- TK95 Tweede Kamer der Staten Generaal. Wijziging van de Wet inzake medische experimenten in verband met regels inzake handelingen met menselijke embryo's en geslachtscellen. Brief houdende intrekking van het wetsvoorstel en Notitie regelgeving inzake enige handelingen en wetenschappelijk onderzoek met embryo's en foetussen. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1994-1995, nr 23 016-7*. Den Haag: SDU, 1995.
- TK95b Tweede Kamer der Staten Generaal. Beleidsbrief MTA en doelmatigheid van zorg. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1994-1995, nr 2416*. Den Haag: SDU, 1995.
- TK97 Tweede Kamer der Staten Generaal. Vaststelling van de begroting van de uitgaven en de ontvangsten van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 1998. Brief van de minister van VWS aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten Generaal. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1997-1998, nr 25 600 XVI, nr 44*. Den Haag: SDU, 1997.
- Tot94a Toth TL, Lanzendorf SE, Sandow BA, e.a. Cryopreservation of human prophase I oocytes collected from unstimulated follicles. *Fertil Steril* 1994; 61: 1077-82.
- Tot94b Toth L, Stravoula GB, Veeck LL, e.a. Fertilization and in vitro development of cryopreserved human prophase I embryos. *Fertil Steril* 1994; 61: 891-94.
- Tro90 Trounson AO. Why do research on human embryos? In: Singer P, Kuhse H, Buckle S, red, e.a. *Embryo Experimentation*. Cambridge, NY: Cambridge University Press, 1990: 14-25.
- Tro94 Trounson AO, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril* 1994; 62: 353-62
-

- Tro96 Trounson AO, Bongso A, Szell A, e.a. Maturation of human and bovine primary oocytes in vitro for fertilization and embryo production. *Singapore J of Obstet and Gynaecol* 1996; 27:78-84.
- Ueh87 Uehm van JFHM, Siebzehrübl ER, Schuh B, e.a. Birth after cryopreservation of unfertilised oocytes. *Lancet* 1987; i: 752-3.
- Ved93 Vedder AH. De-ontologie van de persoon. Over de morele status van het menselijke embryo. In: Brom FWA, van den Bergh BJ, Huibers AK, red. *Beleid en ethiek. Uitgave in samenwerking met het Centrum voor Bio-ethiek en gezondheidsrecht*. Assen: Van Gorcum, 1993: 125-37.
- Vee85 Veeck LL. Extracorporeal Maturation: Norfolk 1984. *Ann NY Acad Sci* 1985; 442: 357-67.
- Ver90 Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, e.a. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 826-9.
- Ver91 Verlinsky Y, Cieslak J, Evsikov S, e.a. Effect of subsequent oocyte and blastomere biopsy on preimplantation development. *Hum reprod* 1991; 6 (suppl): 136
- Ver93 Verlinsky Y, Handyside A, Simpson JL, e.a. Current progress in preimplantation genetic diagnosis. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 353-60.
- Ver94 Verlinsky Y, Kuliev A. Human preimplantation diagnosis: needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8: 177-96.
- Ver95a Verlinsky Y, Cieslak J, Freidine M, e.a. Pregnancies following pre-conception diagnosis of common aneuploidies by fluorescent in-situ hybridization. *Hum Reprod* 1995; 10: 1923-7.
- Ver95b Vermeiden JP, Bast A. Antioxidants in IVF culture media. *Hum Reprod* 1995; 10: 696-8.
- Ver96a Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation diagnosis of common aneuploidies in infertile couples of advanced maternal age. *Hum Reprod* 1996; 11: 2076-7.
- Ver96b Verlinsky Y, Cieslak J, Freidine M, e.a. Polar body diagnosis of common aneuploidies by FISH. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 157-62.
- Wag98 Wagtendonk van AM, Aerst BJB, Daas den JHG. Abnormal offspring following in vitro production of bovine preimplantation embryos. A field study. *Theriogenology* 49: 883-94.
- Wal96 Walker SK, Hartwich KM, Seamark RF. The production of unusually large offspring following embryo manipulation: concepts and challenges. *Theriogenology* 1996; 45: 111-120.
- War84 Committee of inquiry into human fertilization and embryology. Report of the Committee of inquiry into human fertilization and embryology (Warnock rapport). Londen: Her Majesty's stationary office, 1984.
- Wer87 Wert de GMWR In vitro fertilisatie en experimenten met menselijke embryo's. *Ethisch-filosofische beschouwingen*. *Alg Ned Tijdschr Wijsb* 1987; 79: 210-25.
- Wer88 Wert de GMWR. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: de Beaufort ID, Dupuis HM, red. *Handboek Gezondsethiek*. Assen/Maastricht: van Gorcum, 1988: 427-56.
- Wer89 Wert de GMWR Niet-therapeutische experimenten met (pre-)embryo's. *Enige ethische kanttekeningen*. *Tijds voor Gezondheidsrecht maart* 1989: 74-85.
- Wer91 Wert de GMWR. Pre-implantatie diagnostiek, selectieve implantatie en ethiek. In: de Wert GMWR, de Beaufort ID, red. *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991: 75-112; (Reeks Gezondsethiek nr 7).
-

- Wer93 Wert de GMWR, Evers JLH. Eiceldonatie: de schaarste voorbij? Ethische overwegingen. Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137: 2155-8.
- Wer95 Wert de GMWR. Voortplantingstechnologie en ethiek: verschuivende grenzen. II. Ned Tijds Obstet Gynaecol 1995; 108: 313-25.
- Wer97 Wert de GMWR De dynamiek en ethiek van pre-implantatie genetische diagnostiek. Maastricht: Instituut voor Gezondheidsethiek, 1997 (nog te publiceren).
- Wet95 Wetzels AMM. Fertilization and embryo development in in vitro co culture. Basic and clinical aspects. (Proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1995.
- Wie89 Wiemer KE, Cohen J, Amborski GF, e.a. In-vitro development and implantation of human embryos following culture on fetal bovine uterine fibroblast cells. Hum Reprod 1989; 4: 595-600.
- Wri95 Wright RW, Ellington J. Morphological and physiological differences between *in vitro*- and *in vitro* produced preimplantation embryos from livestock species. Theriogenology 1995; 44; 1167-89.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C In dit advies gebruikte medische terminologie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 24 februari 1994 schreef de toenmalige Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief ZZT/TOPAZ/941055):

Met het oog op het actualiseren van mijn beleid op het terrein van de kunstmatige voortplanting voorzover dit de toepassing van artikel 18 Wet ziekenhuisvoorzieningen betreft, verzoek ik u mij te informeren omtrent de stand van de wetenschap. Dit betreft in elk geval het Planningsbesluit in vitro fertilisatie.

Reeds eerder ontving ik van u adviezen over kunstmatige voortplanting. Op 10 oktober 1984 verscheen het interim-advies over met name de medisch-technische aspecten van in vitro fertilisatie en vervolgens op 16 oktober 1986 het advies inzake kunstmatige voortplanting, in het bijzonder in vitro fertilisatie, kunstmatige inseminatie met donorzaad en draagmoederschap. Daarnaast heeft u in uw Jaaradvies Gezondheidszorg 1991 aandacht besteed aan het thema voortplanting.

Op basis van uw adviezen is onder meer de toepassing van in vitro fertilisatie onder de werking van artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen gebracht. Momenteel gelden daarvoor de volgende specifieke regelingen:

- 1 Besluit aanwijzing inrichtingen Wet ziekenhuisvoorzieningen, artikel 1 onder E.5, waarin "laboratoria waar menselijke embryo's tot stand worden gebracht en bewaard" zijn aangewezen als ziekenhuisvoorziening in het kader van de WZV. Hierdoor is de vergunningsplicht voor IVF van toepassing voor alle laboratoria die aan deze omschrijving voldoen, waaronder ook privé-klinieken.

- 2 Besluit bijzondere verrichtingen en apparatuur Wet ziekenhuisvoorzieningen, op grond waarvan de toepassing in een ziekenhuisvoorziening van 'in vitro fertilisatie, voor zover betreft het buiten het lichaam tot stand brengen van menselijke embryo's' verboden is zonder vergunning. Door dit besluit is in vitro fertilisatie voor onbepaalde tijd onder de werking van artikel 18 WZV gebracht.
- 3 Planningsbesluit in vitro fertilisatie, waarin de behoefte aan laboratoria voor in vitro fertilisatie en de wijze waarop in die behoefte kan worden voorzien is geregeld. Zie Stcrt. 146, 1989 en voor het wijzigingsbesluit van 10 november 1989 Stcrt 102, 1990. Op grond van deze regeling is in de loop van 1990 en 1991 vergunning verstrekt voor de toepassing van in vitro fertilisatie aan 12 centra, de acht academische ziekenhuizen en 4 algemene ziekenhuizen.

De aangewezen IVF-centra werken op basis van een behandelprotocol dat is toegezonden aan de Geneeskundige Hoofdinspectie. Een aantal centra werkt samen met transferziekenhuizen, welke zich dienen te conformeren aan het betreffende behandelprotocol. Deze samenwerking is vastgelegd in schriftelijke samenwerkingsovereenkomsten, die eveneens zijn toegezonden aan de inspectie. Daarnaast bestaat sinds enige tijd het fenomeen van de satellietkliniek, een vorm van samenwerking die bij de opstelling van het planningsbesluit niet is voorzien.

Het aantal behandelingen is de laatste jaren sterk gegroeid. In 1991 werden 7600 behandelingen gedaan en in 1993 ruim 8500. Het planningsbesluit is gebaseerd op een raming van maximaal 4500 behandelingen per jaar.

Naast deze sterke groei van het aantal behandelingen en deels daarmee samenhangend hebben zich ontwikkelingen voorgedaan in de indicatiestelling en in de techniek van de in vitro fertilisatie of in combinatie daarmee. Actueel is de toepassing bij onvruchtbaarheid van de man, bij vrouwen van (ruim) veertig en de toepassing in combinatie met pre-implantatiediagnostiek. Ook is er sprake van varianten van kunstmatige bevruchting, waarbij van met in vitro fertilisatie vergelijkbare technieken sprake is.

Op grond van onder andere deze ontwikkelingen ben ik van mening dat het actualiseren van het Planningsbesluit in vitro fertilisatie noodzakelijk is.

Gaarne ontvang ik van u een advies dat in elk geval op de uw raad regarderende aspecten van behoefte en kwaliteit zoals nu neergelegd in het Planningsbesluit in vitro fertilisatie ingaat. Tevens verzoek ik u inhoudelijk aandacht te besteden aan de gewenste registratie en aan mogelijk onderzoek in het kader van de 5%-regeling of ontwikkelingsgeneeskunde, voorzover dit relevant is voor artikel 18-regulering. Onder actualisatie kan ook worden begrepen de uitbreiding van de toepassing van artikel 18 WZV tot met in vitro fertilisatie vergelijkbare technieken, als dat nodig is. Ik ga bij het onder de vigeur brengen van artikel 18 wel uit van terughoudendheid, omdat het om een zware centrale regulering gaat. Daar waar de zelfregulering voldoende aanwezig is, is toepassing van artikel 18 mijns inziens overbodig.

Ten aanzien van de relatie met toekomstige wetgeving op het terrein van de fertilisatie-technieken merk ik nog het volgende op. In het Planningsbesluit in vitro fertilisatie zijn, vooruitlopend op medisch-ethische wetgeving, ook medisch-ethische aspecten van de in vitro fertilisatie geregeld. Ik ben voornemens dit ook in de nieuwe regeling te doen zolang de bedoelde wetgeving nog niet gerealiseerd is. Het totstandkomen van wetgeving op dit terrein betekent op zich overigens niet dat artikel 18-regulering dan zal worden ingetrokken. Artikel 18 regelt andere aspecten dan de voorgenomen wetgeving. Middels de artikel 18-regeling wordt immers uit oogpunt van kwaliteit en/of kosten een concentratie tot stand gebracht. Ik sluit niet uit dat het wenselijk is om zowel de medisch-ethische wetgeving als de artikel 18-regeling naast elkaar te laten bestaan.

Op grond van het bovenstaande formuleer ik de volgende vragen:

- zijn er uit oogpunt van de stand van de wetenschap, redenen om de werking van artikel 18 uit te breiden tot andere methoden van kunstmatige voortplanting en/of tot onderzoek- en behandelmethoden die daarmee gepaard gaan?
- kunt u ten aanzien van die toepassingen en ten aanzien van IVF een onderbouwde raming geven van de behoefte tot minimaal 1999?
- zijn uit oogpunt van de stand van de wetenschap, de in de huidige regeling gestelde voorwaarden, bijvoorbeeld ten aanzien van indicatiestelling, kwaliteit, succespercentage, nog adequaat? Zie met name onderdeel IIB van de bijlage bij het planningsbesluit.
- zijn er redenen om de huidige medische registratie aan te passen, zodat een adequate monitoring mogelijk is?
- vindt u ten aanzien van bepaalde aspecten beleidsonderbouwend of ontwikkelingsgeneeskundig onderzoek noodzakelijk?
- kunt u een aanduiding geven van mogelijke nieuwe ethische of maatschappelijke vraagpunten die op de aan de orde zijnde ontwikkelingen betrekking hebben?

Ik verzoek u voor het adviestraject als adviseur van de zijde van het departement mevr. mr CM Trentelman aan te wijzen.

Graag ontvang ik uw advies uiterlijk in maart 1995.

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,

w.g.Hans J Simons

De commissie

-
- dr JW Wladimiroff, *voorzitter*
hoogleraar obstetrie en gynaecologie; Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam
 - mr TAM te Braake
gezondheidsjurist; Universiteit van Amsterdam
 - dr mr AML Broekhuijsen-Molenaar
jurist; Rijksuniversiteit Leiden
 - drs S Buitendijk
epidemioloog; TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
 - dr JDF Habbema
hoogleraar medische besliskunde; Erasmus Universiteit, Rotterdam
 - dr CJCM Hamilton
gynaecoloog; Groot Ziekengasthuis, 's-Hertogenbosch
 - drs RM Den Hartog-van ter Tholen, *adviseur*
Ministerie van VWS
 - dr JP Holm,
hoogleraar obstetrie en gynaecologie; Rijksuniversiteit Groningen
 - dr CAM Jansen
gynaecoloog; Diaconessenhuis, Voorburg
 - dr MHEC Pieters
embryoloog; Academisch Ziekenhuis, Rotterdam
 - dr ER te Velde
hoogleraar voortplantingsgeneeskunde; Academisch Ziekenhuis Utrecht
-

- dr J Vermeiden
embryoloog; Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit, Amsterdam
- drs GMWR de Wert
gezondheidsethicus; Instituut voor gezondheidsethiek, Maastricht; Erasmus
Universiteit, Rotterdam
- mr JGM Aartsen, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk
- dr WJ Dondorp, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

De commissie heeft zich laten voorlichten door:

- dr JPM Geraedts
hoogleraar genetica en celbiologie; Universiteit Maastricht
- dr R Gosden
hoogleraar voortplantingsbiologie; Universiteit van Leeds (UK).

Secretariële en administratieve ondersteuning: M Weurman-Ubels.

In dit advies gebruikte medische terminologie

Allel

Een chromosomenpaar bevat voor iedere genetische eigenschap twee genen (elk afkomstig van één van beide ouders) die wat betreft hun vorm verschillend kunnen zijn. Men noemt deze allelen. Zijn de allelen identiek, dan noemt men het individu (voor de desbetreffende eigenschap) homozygoot. Zijn de allelen verschillend, heterozygoot.

Aneuploidie

Afwijking van het normale aantal chromosomen in de cellen. In de meeste gevallen ontstaat deze afwijking doordat de twee helften van een chromosomenpaar tijdens de reductiedeling* niet op de juiste wijze uitéén zijn gegaan. Een chromosoom dat in de lichaamscellen in tweevoud behoort voor te komen is dan in enkelvoud (monosomie) of drievoud aanwezig (trisomie). Een bekend voorbeeld van het laatste is trisomie 21: het syndroom van Down. Wanneer alle chromosomen in drievoud aanwezig zijn, spreekt men van triploidie. Triploidie ontstaat in de meeste gevallen als de eicel niet door één maar door twee zaadcellen is bevrucht.

Autosomaal recessief erfelijke aandoening

Monogene* aandoening veroorzaakt door een afwijkend gen dat is gelegen op één van de autosomen (= alle chromosomen met uitzondering van de geslachtschromosomen). Het woord recessief geeft aan dat de desbetreffende

mutatie op beide allelen* van het gen aanwezig moet zijn om tot expressie te komen. Bij dominant erfelijke aandoeningen komt de afwijking altijd tot uitdrukking wanneer de mutatie aanwezig is.

Blastocyst

Aanduiding voor het embryo in het stadium voorafgaand aan de implantatie. Er heeft zich een holte gevormd (blastokèle) met daar omheen een buitenste cellaag (trofoblast) en aan de binnenzijde een klompje cellen (embryoblast). Uit deze laatste zullen zich de weefsels van het eigenlijke embryo ontwikkelen. De cellen van de trofoblast dragen bij aan de ontwikkeling van ondersteunende weefsels, waaronder de placenta. Menselijke embryo's bereiken het blastocyststadium ongeveer 5 à 6 dagen na de bevruchting.

Blastomeer

Aanduiding voor de cellen waaruit het embryo bestaat tijdens het stadium van de klievingsdelingen. Zie onder embryonale ontwikkeling.

Chromosomale afwijkingen

Afwijkingen van het normale chromosomenpatroon in de cellen. Bij numerieke afwijkingen is sprake van een afwijkend aantal chromosomen (zie onder aneuploidie). Strukturele chromosoomafwijkingen ontstaan doordat breuken, die zijn opgetreden in het chromosomale materiaal, niet goed of niet volledig worden hersteld. Alnaar gelang het aantal en de plaats van de breuken kunnen er diverse typen afwijkingen ontstaan.

Crossing over

Bij de eerste reductiedeling van de geslachtscellen ontstaan twee dochtercellen (waaronder, bij vrouwelijke geslachtscellen, het eerste poollichaampje*) die ieder de helft van het genetisch materiaal van de moedercel bevatten. Bij de verdeling van het erfelijke materiaal over de dochtercellen is het mogelijk dat uitwisseling van allelen* plaatsvindt tussen de beide delen van een chromosomenpaar. Men noemt dit 'crossing over'.

Embryo

De menselijke vrucht tot acht weken na de conceptie. Vanaf acht weken tot aan de geboorte spreekt men van een foetus. Het embryo in de eerste veertien dagen van zijn ontwikkeling wordt soms (maar niet in dit advies) aangeduid als 'pre-embryo'.

Embryonale ontwikkeling

Tot aan de implantatie in de baarmoederwand doorloopt het embryo* de volgende ontwikkelingsstadia. Uit versmelting van de geslachtscellen ontstaat eerst een zygote. Daarop volgt het stadium van de klievingsdelingen, waarin het aantal cellen (blastomeren) snel groeit, zonder dat het embryo in omvang toeneemt. Wanneer het uit 12 á 16 cellen bestaat, spreekt men van een morula (3 à 4 dagen na de bevruchting). Een zich *in vivo* bevindend embryo staat dan op het punt de baarmoeder te bereiken. Uit de morula ontwikkelt zich vervolgens de blastocyst* (5 à 6 dagen na de bevruchting). Nadat het embryo uit de eischil is gegroeid (*hatching*), kan de implantatie volgen. Daarbij dringen de cellen uit de buitenrand (trofoblast) het slijmvlies van de baarmoederwand binnen, om bij te dragen aan de vorming van de placenta. Dit proces (nidatie) begint op ongeveer de 7e dag na de bevruchting en is pas omstreeks de 14e dag voltooid. In de binnenste cellaag, waaruit het eigenlijke embryo zal ontstaan, vormt zich kort daarna de zogenoemde 'primitieve streep', die de lichaams-as aangeeft.

Genomic imprinting

Modificatie van het DNA die er toe leidt dat van bepaalde genen ofwel het van de vader ofwel het van de moeder afkomstige allel* de genexpressie bepaalt. Verstoring van de *genomic imprinting* kan leiden tot uitéénlopende ontwikkelingsdefecten, waarvan sommige pas later in het leven aan het licht treden. Over het verloop en de betekenis van het proces van *genomic imprinting* bestaat nog veel wetenschappelijke controverse.

Geslachtsgebonden (recessief) erfelijke aandoening

Monogene* aandoening veroorzaakt door een afwijkend gen dat is gelegen op het X- (of Y-) chromosoom. Wanneer de moeder draagster is van een aan het X-chromosoom gebonden aandoening heeft zij een kans van één op twee om het gemuteerde gen door te geven. Meisjes die de mutatie erven, zijn niet ziek maar wel draagster; jongens krijgen met het gen altijd ook de aandoening zelf.

Klievingsdelingen

Zie onder embryonale ontwikkeling.

Monogene aandoening

Erfelijke aandoening die berust op een mutatie van één gen.

Mozaïcisme

Aanduiding voor de situatie waarin groepen cellen van een embryo een verschillende chromosomale samenstelling hebben.

Nidatie

Innesteling; zie onder embryonale ontwikkeling

Poollichaampje

Het *eerste* poollichaampje ontstaat als gevolg van de eerste reductiedeling* als een zustercel van de eicel (secundaire oöcyt). Het degenereert bij de bevruchting. Direct na het binnendringen van de zaadcel voltooit de eicel de tweede reductiedeling. Daarbij wordt het *tweede* poollichaampje uitgescheiden.

Recessief erfelijke aandoening

Monogene* aandoening die tot ziekteverschijnselen leidt bij een individu dat de desbetreffende genmutatie van beide ouders heeft ontvangen. De mutatie moet op beide allelen* van het gen aanwezig zijn om tot expressie te komen.

Reductiedeling

Een bijzondere vorm van celdeling die er toe leidt dat in de geslachtscellen de helft van het voor lichaamscellen normale aantal chromosomen aanwezig is. Dit gebeurt in twee stappen: eerste en tweede reductiedeling.

Trofoblast

Zie onder blastocyst.