



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling CHKG - Klinische Genetica
postzone K-05-R

afzender Prof. dr. M.H. Breuning

aan Hare Excellentie Drs. E.I. Schippers
Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Den Haag

onze referentie 11.042-MHB.abm

uw referentie

datum 11 mei 2011

onderwerp Advies Exclusie PGD bij Huntington

Geachte Minister Schippers,

De Indicatiecommissie Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) heeft zich gebogen over de vraag of het huidige verbod op de exclusietest middels PGD bij de ziekte van Huntington gehandhaafd dient te blijven. De aanleiding was Uw verzoek hiertoe naar aanleiding van vragen hierover vanuit de Tweede Kamer (Uw brief met kenmerk PG-U-3032925). U verzoekt de Indicatiecommissie in haar advisering ook vergelijkbare neurodegeneratieve aandoeningen die zich op latere leeftijd openbaren, mee te nemen.

Besluitvormingsproces en besluit

De Indicatiecommissie is tot onderstaand advies inzake het al-dan-niet handhaven van het verbod op de exclusie-PGD bij de ziekte van Huntington gekomen, na onderling beraad, alsmede na raadpleging van betrokken patiëntenorganisaties via de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en de beroepsverenigingen van medische specialisten, de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Bij haar advies heeft de Indicatiecommissie het ethisch kader zoals dat in de Regeling PGD is beschreven, als uitgangspunt genomen.

De indicatiecommissie adviseert u om het verbod op de exclusie-PGD en non-disclosure-PGD voor de ziekte van Huntington en vergelijkbare aandoeningen niet langer te handhaven. Hieronder wordt nader ingegaan op de afwegingen die tot dit advies hebben geleid.

Neurodegeneratieve aandoeningen

De ziekte van Huntington is een dominant erfelijke neurodegeneratieve aandoening die op volwassen leeftijd leidt tot bewegingsstoornissen, karakterverandering, cognitieve achteruitgang en langzaam progressieve aftakeling die in een tijd van 15-20 jaren tot de dood leidt. Er bestaan nog enkele andere zeldzame dominant erfelijke aandoeningen met een soortgelijk beloop, zoals CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarction and Leukoencephalopathy) en SCA (SpinoCerebellaire Ataxie).



afdeling CHKG - Klinische Genetica
 onze referentie
 datum 11 mei 2011
 onderwerp Advies Exclusietest PGD bij Huntington

aan Minister Drs. E.I. Schippers
 pagina 2 van 6

Het dilemma

PGD biedt risicodragers van de ziekte van Huntington de mogelijkheid om hun kinderen te vrijwaren van een ernstige genetische aandoening. Dit geeft hen tegelijkertijd duidelijkheid over hun eigen genetische aanleg (dragerschap). PGD vindt meestal plaats nadat bij één van de ouders, via een presymptomatische test, het afwijkende gen met zekerheid is vastgesteld. Sommige risicodragers willen zich echter niet op deze manier zelf laten testen vanwege de psychische belasting die de wetenschap drager te zijn met zich meebrengt. Tegelijk willen ze wel voorkomen dat ze de ziekte aan hun kinderen doorgeven. Bestaande methoden daarvoor zijn de prenatale exclusietest, exclusie-PGD en non-disclosure PGD. Daarbij wordt zowel de wens om de aandoening niet aan het nageslacht door te geven gerespecteerd, als de wens om onwetend te blijven over de genetische status van één van de risicodragende wensouders.

Zowel exclusie-PGD als non-disclosure PGD zijn in Nederland verboden. Zwangere vrouwen kunnen wel kiezen voor een prenatale exclusietest, waarbij via vlokkentest of vruchtwaterpunctie vlokken of foetale cellen zijn verkregen. Na een ongunstige testuitslag, dat is in dit geval een 50% kans op dragerschap, kunnen de vrouwen en hun partners kiezen voor een selectieve abortus. Voor een deel van de risicodragende wensouders is deze procedure, in dit stadium van de zwangerschap, echter geen acceptabele oplossing.

Exclusie-PGD en non-disclosure PGD

Bij de exclusie-PGD wordt onderzocht van welke grootouder het chromosoom afkomstig is dat aan de embryo's via een van de ouders is doorgegeven. Indien dit het chromosoom betreft van de aangedane grootouder, dan is er 50% kans dat dit het afwijkende chromosoom is. Deze embryo's worden niet in de baarmoeder geplaatst. Alleen embryo's met het chromosoom van de gezonde aanstaande grootouder, worden teruggeplaatst. Zo wordt voorkomen dat de aandoening wordt doorgegeven.

Naast de exclusietest biedt ook non-disclosure PGD de mogelijkheid om aan het verzoek van de wensouders tegemoet te komen om in onwetendheid te blijven over de eigen genetische aanleg. Daarbij wordt, in tegenstelling tot exclusie-PGD wel een precieze genetische PGD test op het embryo uitgevoerd, waardoor het nu wel zeker is dat alleen aangedane embryo's van terugplaatsing in de baarmoeder worden uitgesloten. Echter, hierbij heeft de zorgverlener en/of het zorgverlenende team kennis over de genetische aanleg van de wensouders, die zij niet ter sprake mogen brengen.



afdeling CHKG - Klinische Genetica
 onze referentie
 datum 11 mei 2011
 onderwerp Advies Exclusietest PGD bij Huntington

aan Minister Drs. E.I. Schippers

pagina 3 van 6

Argumenten voor het huidige verbod

De commissie PGD heeft de belangrijkste argumenten die indertijd zijn aangevoerd ter ondersteuning van een verbod op de exclusietest gewogen (Kamerstukken II 2005/2006, 30300 XVI, nr 136):

- 1) in 50% van de gevallen wordt een PGD-procedure verricht zonder dat de risicodrager de genmutatie voor de ziekte van Huntington werkelijk heeft, hetgeen als 'onnodig' wordt geduid;
- 2) doordat alle *at risk* embryo's worden uitgesloten, gaan embryo's zonder de aanleg voor de ziekte verloren;
- 3) de belasting en risico's van IVF/PGD voor de (niet risicodragende) vrouwen en het toekomstige kind;
- 4) de kans dat de risicodrager de genmutatie heeft en het gezin waarin het wenskind opgroeit in de toekomst wordt geconfronteerd met de manifestatie van de ziekte van Huntington;
- 5) de kosten van de procedure die in een deel van de gevallen 'onnodig' is.

Advies Indicatiecommissie

De commissie acht deze argumenten onvoldoende om het bestaande verbod op exclusie PGD voor de ziekte van Huntington en vergelijkbare aandoeningen te handhaven:

Ad1) Ten aanzien van het eerste argument is de aard en de ernst van de aandoening een belangrijk gegeven. Het betreft hier een ernstige onbehandelbare aandoening die weliswaar later in het leven optreedt, maar waarvan de wetenschap daarvan drager te zijn voor de betrokkene een zware psychische belasting en lijdensdruk kan veroorzaken. Het is vervolgens aan de individuele risicodrager om zelf in vrijheid de afweging 'wel of niet weten' te maken (Asscher, Koops, 2010).

Ad2) Wat betreft het tweede argument is er terecht op gewezen dat dit bezwaar niet rijmt met bestaande praktijken zoals het gebruik van spiraaltjes en de mogelijkheid om gebruik te maken van de prenatale exclusietest gevolgd door een selectieve abortus na een ongunstige uitslag (De Wert, De Beaufort, 2008).

Ad 3) Inzake het derde argument acht de commissie de gezondheidsrisico's van IVF/PGD niet zodanig dat dit een verbod op exclusie PGD kan rechtvaardigen (Liebaers et al, 2010). Wat betreft de belasting en risico's van IVF/PGD voor de vrouw is de commissie van mening dat het aan de vrouw en haar partner is om te bepalen of de keuze voor deze behandeling voor hen een goede





LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling CHKG - Klinische Genetica
onze referentie
datum 11 mei 2011
onderwerp Advies Exclusietest PGD bij Huntington

aan Minister Drs. E.I. Schippers
pagina 4 van 6

keuze is. Dat laat onverlet dat de counseling voorafgaand aan exclusie-PGD zeer zorgvuldig dient te zijn om te voorkomen dat de vrouw deze behandeling onder druk ondergaat. Daarbij dient ook informatie te worden verstrekt over mogelijke alternatieven. Deze aanpak is ook in lijn met de reeds jaren gangbare exclusie van de ziekte van Huntington bij PND, waarbij professionals het vermogen van wensouders tot het maken van een geïnformeerde keuze op basis van het autonomiebeginsel ook individueel inschatten.

Ad 4) Dit geldt ook voor het vierde argument. De kans dat de risicodrager de ziekte krijgt en de draagkracht van de andere ouder zijn aspecten die adequaat in het communicatieproces moeten worden besproken. Dit niet alleen met het oog op het ondersteunen van de wensouders in hun besluitvorming en het kunnen nemen van een autonome keuze, maar ook gezien de belangen van het toekomstige kind. In dit verband wordt wel gewezen op de verantwoordelijkheid van de voortplantingsarts bij het tot stand brengen van een zwangerschap (Gezondheidsraad 2003, 2006, Modelprotocol NVOG, 2010). Deze overwegingen vormen geen argumenten voor een verbod, maar voor een beoordeling per geval.

Ad 5) Het laatstgenoemde argument betreft de 'onnodige' kosten. De commissie is van mening dat alleen al gezien het relatief kleine aantal verwachte aanvragen voor een exclusietest voor PGD voor de ziekte van Huntington, dan wel daaraan verwante aandoeningen, de hiermee gepaard gaande kosten dermate gering zijn dit geen valide argument is voor handhaving van het huidige verbod. In Nederland laat ongeveer 75% van de risicodragers van de ziekte van Huntington zich niet testen op de ziekteveroorzakende genmutatie (Tibben, 2007). Het merendeel van hen accepteert de kans van 25% op nageslacht met deze aandoening. Een kleine minderheid ziet af van (genetisch eigen) nageslacht. Minder dan 30 paren per jaar kiest voor of directe prenatale diagnostiek (PND) of directe PGD. Jaarlijks kiezen ongeveer 1 à 4 wensouders voor exclusie PND en circa 3 doen een verzoek voor exclusie PGD. De inschatting van klinisch genetici is dat jaarlijks maximaal 5-10 paren een exclusietest voor de ziekte van Huntington zullen vragen indien dit zou worden toegestaan. Ook het aantal aanvragen voor soortgelijke neurodegeneratieve aandoeningen zal naar verwachting zeer gering zijn.

De commissie vindt dat er grote bezwaren kleven aan de non-disclosure test. Strikte geheimhouding van de genetische status van de wensouders wordt organisatorisch door de meeste betrokken



afdeling CHKG - Klinische Genetica
 onze referentie
 datum 11 mei 2011
 onderwerp Advies Exclusietest PGD bij Huntington

aan Minister Drs. E.I. Schippers
 pagina 5 van 6

instellingen als nauwelijks-te-realiseren beschouwd en psychisch belastend voor de direct betrokken zorgverleners. Ook bestaat de mogelijkheid dat de wensouders na herhaalde PGD-pogingen toch zullen gaan speculeren over hun genetische status en onjuiste conclusies kunnen trekken (Sermon et al 2002). De commissie is van mening dat zorgverleninginstanties en/of beroepsgroepen om deze redenen het recht, en voldoende reden, hebben om de non-disclosure test niet aan te bieden en dit desgewenst in richtlijnen vast te leggen.

Concluderend adviseert de Indicatiecommissie Preïmplantatie Genetische Diagnostiek u, op grond van bovenstaande afwegingen, het verbod op exclusie-PGD voor de ziekte van Huntington en vergelijkbare aandoeningen, op te heffen.

Gaarne tot nadere toelichting bereid besluit ik,

Met vriendelijke groet,
 Namens de commissie,



Prof. Dr. M.H. Breuning

Referenties

Asscher E, Koops BJ. The right not to know and preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease. *Journal of Medical Ethics* 2010, 36: 30-33.

Gezondheidsraad. *Signalering Ethiek en Gezondheid 2003* – Gezondheidsraad. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/08.

Gezondheidsraad. Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/01.

Human Fertilisation and Embryology Authorization Code of Practice. 8th edition. <http://www.hfea.gov.uk>





LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

afdeling CHKG - Klinische Genetica
onze referentie
datum 11 mei 2011
onderwerp Advies Exclusietest PGD bij Huntington

aan Minister Drs. E.I. Schippers
pagina 6 van 6

Kamerstukken II 2005/2006, 30300 XVI, nr 136 (brief staatssecretaris Ross d.d. 10 mei 2006).

Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction* 2010, 25: 275-282.

NVOG. *Mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandeling*. Modelprotocol NVOG, 2010.

Regeling preïmpantatie genetische diagnostiek. *Staatscourant* 2009, nr 42.

Sermon K, Rijke de M, Lissens W et al. Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *European Journal of Human Genetics* 2002, 10: 591-598.

Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin* 2007, 72: 165-171

Wert de G, Beaufort de I. Sta nu ook andere varianten van PGD toe. *NRC Opiniepagina* 1 juli 2008.

