

M/V

PGD

JA/NEE

PGD en geslachtsselectie bij niet volledig penetrante genetische aandoeningen, over vertrouwen en verantwoordelijkheid.

'Ik heb mijn buik vastgehouden en gesmeekt:

wil je alsjeblieft een jongetje zijn?'

(Dorien)

Essay door Marieke Potma, Ernest van Veen, Inez de Beaufort

November 2016

Inhoudsopgave

| | |
|---|----|
| Woord vooraf | 4 |
| Begrippenlijst | 5 |
| 1. De vraag | 7 |
| Aanpak | 7 |
| Toelichting: Wat is PGD? | 8 |
| IVF-PGD | 8 |
| Twee deelvragen | 9 |
| Toelichting BRCA | 10 |
| Toelichting Hereditaire opticusneuropathie van Leber (LHON) | 11 |
| Artikel 26 | 12 |
| 2. Casuïstiek en het dramatische dilemma | 15 |
| 3. PGD, hoe is het geregeld? | 16 |
| De werkgroep en de landelijke indicatiecommissie | 17 |
| 4. Het dilemma | 18 |
| 5. De alternatieven | 19 |
| Afzien van kinderen krijgen | 19 |
| Van jou en mij: genetisch eigen kinderen | 20 |
| Prenatale diagnostiek eventueel gevolgd door abortus | 22 |
| Naar het buitenland | 23 |
| Spermaselectie | 23 |
| Vervanging mitochondriaal DNA | 24 |
| CRISPR/Cas9, <i>genome editing</i> | 25 |
| Samenvattend: kritiek op de alternatieven | 26 |
| 6. Risicoreductie: Kwetsbaarheid en kiezen | 26 |
| De natuur laten beslissen? | 28 |
| Verantwoordelijkheid van de onderzoekers | 29 |
| Het argument van PGD-exceptionalisme | 29 |
| De beslotenheid van de sprekkamer | 30 |
| 7. Het hellende vlak en prachtige beloftes | 31 |
| Mag ik een jongetje alstublieft | 32 |
| Doe mij maar een perfecte baby | 33 |
| CRISPR/Cas9 en genome editing | 34 |
| U moet wel even langs de PGD | 35 |
| Discriminatie van mensen met de ziekte | 35 |
| Late-onset aandoeningen | 36 |
| Kansen en penetrantie | 37 |
| Samenvattend | 37 |
| 8. Een voorstel | 37 |
| Dankwoord | 38 |
| Literatuur | 39 |

| | |
|--|----|
| Bijlage 1: Een voorstel in stappen voor IVF-PGD bij BRCA 1/2 | 42 |
| Bijlage 2: Overervingspatronen uitgelegd | 44 |
| Bijlage 3: Sperma sorteertechnieken | 45 |
| Bijlage 4: Vervanging mitochondriaal DNA | 46 |
| Bijlage 5: De Hinxton groep | 47 |
| Bijlage 6: De casus van autisme | 48 |
| Over de auteurs | 51 |

Woord vooraf

In dit essay willen wij antwoord geven op de vraag van het ministerie van VWS over selectie op geslacht (het kiezen voor een jongen of een meisje), bij IVF met preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) bij genetische aandoeningen zoals erfelijke borstkanker en erfelijke blindheid.

Waarom kiezen voor het geslacht? Omdat deze aandoeningen bij het ene geslacht meer voorkomen dan bij het andere, kan de keuze voor een jongen of een meisje de kans op deze ziekten sterk verlagen. Helemaal te voorkomen zijn ze niet. Want er wordt een embryo geplaatst dat 'aangedaan' is, dat wil zeggen een embryo met de erfelijke mutatie. Dit wil trouwens niet zeggen dat de ziekte zich ook ontwikkelt. In vakjargon: de penetrantie is niet 100%. Waarom dat risico nemen en niet een embryo zonder de mutatie plaatsen? Dat ligt toch voor de hand? Dat is inderdaad voor de meeste ouders de voorkeursoptie, maar soms kan dat niet omdat er geen embryo's zijn zonder de mutatie. De Embryowet echter verbiedt geslachtsselectie. Er is een uitzondering voor ernstige erfelijke en geslachtsgebonden aandoeningen met 100% penetrantie. Aandoeningen dus die het aangedane embryo zeker krijgt. Dan mag men wel kiezen voor een bepaald geslacht volgens de Embryowet. Zou die uitzondering ook moeten gelden voor ernstige erfelijke geslachtsgebonden aandoeningen met minder dan 100% penetrantie? Daar is de kernvraag van dit essay.

We onderzoeken dit dramatische dilemma en beantwoorden de vraag of het moreel aanvaardbaar is om in sommige gevallen bewust te kiezen voor het plaatsen van een 'aangedaan' jongetjes- of meisjesembryo in de baarmoeder, het embryo dat de minste kans heeft een afschuwelijke ziekte daadwerkelijk te krijgen, hoewel die kans niet 'nul' is.

We pleiten er uiteindelijk voor te vertrouwen op de praktische wijsheid in de PGD-praktijk, zowel van professionals als van wensouders. Daartoe presenteren we een stappenplan, voor IVF-PGD bij borstkanker.

De zeer specialistische kwestie illustreren we met fragmenten uit interviews met paren die dit dilemma aan den lijve hebben ondervonden.

Aan medisch-genetische, juridische en ethische vakterminologie valt niet helemaal te ontkomen. Omwille van de leesbaarheid voor een breed publiek is een begrippenlijst opgenomen.

Begrippenlijst

Allel: Een allel is een variant van een gen. Elk gen komt in principe twee keer voor, namelijk een allel geërfd van de vader, het andere allel van de moeder. Vaders en moeders kunnen verschillende versies van een gen doorgeven; dat is natuurlijke variatie.

Autosomaal: niet op het geslachtschromosoom. In de praktijk wordt er gesproken over chromosoom 1 t/m 22 als het over autosomale chromosomen gaat. Sommige ziekten komen op autosomale chromosomen voor (borstkanker door mutaties in BRCA), andere ziekten komen voor op geslachtschromosomen (Duchenne) .

Blastomeren: de totipotente cellen waaruit het embryo de eerste 3-4 dagen na de bevruchting bestaat.

Chromosoom: drager van genetische informatie (DNA) in de celkernen van het menselijk lichaam. Elke cel bevat 23 paar chromosomen. Het paar is compleet doordat de persoon van elke ouder 1 kopie krijgt.

DNA: bevat alle erfelijke informatie en bestaat uit genen (coderende delen) en regulerende delen. In elke cel komt het DNA op een andere manier tot uiting, hierdoor verschilt de functie van cellen.

Dominant: er is maar één kopie van het allel nodig van vader of moeder om de ziekte over te dragen.

Dragerschap (genetica): Het dragen van twee verschillende allelen. De drager heeft één allel dat is gemuteerd en dus niet goed functioneert. Het andere allel is niet aangedaan en functioneert naar behoren. Het functioneren van het gezonde allel is voldoende om te compenseren voor het aangedane allel waardoor men niet ziek wordt. Een drager heeft de ziekte dus niet maar kan deze wel doorgeven aan het nageslacht.

Embryo: naam die aan de vrucht wordt gegeven vanaf het moment van bevruchting tot aan het einde van de achtste week¹.

Fenotype: het totaal aan waarneembare eigenschappen, als resultante van het genotype en de invloed van de omgeving.

Foetus: naam die aan de vrucht wordt gegeven na 8 weken zwangerschap².

Gameten: geslachtscellen. Bij de man: zaadcellen, bij de vrouw: eicellen.

Gen: stuk DNA dat codeert voor een eiwit en daarmee een bepaalde eigenschap bepaalt. Alle genen samen bepalen het functioneren van de cellen waaruit het lichaam is opgebouwd³.

Genotype: het totaal aan genetische informatie.

Geslachtschromosoom: in elke cel bevinden zich 23 paar chromosomen waarvan 1 paar het geslacht bepaalt. Dit noemt men de geslachtschromosomen.

¹ Omdat de Embryowet in dit essay meerdere malen behandeld wordt, is het nuttig om te noemen welke definitie voor embryo gebruikt wordt in de Embryowet: cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens.

² Zie noot 1. In de Embryowet wordt de volgende definitie gegeven van een foetus: embryo in het menselijk lichaam.

³ Zie: <http://erfelijkheid.nl/erfelijkheid/dna-genen-en-chromosomen>

Geslachtsgebonden aandoening: aandoening die ontstaat door een mutatie in een gen dat zich bevindt op een geslachtschromosoom, meestal op het X-chromosoom.

Geslachtsgerelateerde aandoening: aandoening die ontstaat door een mutatie in een gen dat zich *niet* bevindt op een geslachtschromosoom en waarbij het ene geslacht vaker is aangedaan dan het andere geslacht (bijvoorbeeld bij LHON of mutaties in BRCA1/2).

Mendeliaanse overerving: het mechanisme van genetische overerving waarbij het nageslacht zowel een allel van de vader als een allel van de moeder ontvangt.

Mitochondriën: energiefabriekjes van de cel die zich buiten de celkern bevinden, maar wel in de cel. Mitochondriën bevatten hun eigen DNA en mutaties daarin kunnen leiden tot problemen met de energiestofwisseling. Overerving vindt plaats via de moeder.

Mitochondriaal DNA: het DNA in de mitochondriën.

Mutatie: een fout in het DNA, die ontstaat door verkeerd kopiëren van dat DNA wanneer een celdeling plaatsvindt, of door foutief repareren van het DNA wanneer er DNA-schade is ontstaan.

Niet-mendeliaanse overerving: overerving die in de praktijk gaat over bijvoorbeeld mitochondriale aandoeningen, aandoeningen die ontstaan door meerdere mutaties of door invloeden die niet per se genetisch zijn.

NIPT: Niet Invasieve Prenatale Test is een test waarbij men via het bloed van de zwangere vrouw naar het DNA van het kind kijkt. Met deze test kan onder meer bepaald worden of er sprake is van chromosomale aandoeningen zoals bijvoorbeeld een extra chromosoom 13, 18 of 21 (Down syndroom).

Ongelijke geslachtsincidentie: het voorkomen van een ziekte verschilt per geslacht, dus meer jongens hebben de ziekte, of meer meisjes hebben de ziekte.

Penetrantie: de kans dat een bepaald genotype tijdens het leven leidt tot het ongewenste fenotype (de ziekte). Volledige (of 100%) penetrantie betekent dat een bepaald gen altijd leidt tot het daadwerkelijk tot uiting komen van de ziekte. Incomplete penetrantie betekent dat een bepaald gen niet met zekerheid leidt tot uiting van de ziekte (omdat andere genetische of omgevingsfactoren ook een rol spelen). Het percentage (bijvoorbeeld 50%) geeft aan hoe groot de kans is op uiting van de ziekte.

Recessief: erfelijkheid waarbij de eigenschappen pas worden overgeërfd als beide allelen dezelfde informatie bevatten. Dit betekent dus dat overerving zowel van vader als moeder moet komen.

SNP haplotypering: diagnostische techniek, die bijvoorbeeld toegepast kan worden bij onderzoek naar BRCA1/2 mutaties, waarmee zowel mutaties als het geslacht bepaald kunnen worden.

Variabele expressie: de variabiliteit in uiting van de ernst en intensiteit van eenzelfde ziekte.

1. De vraag

De kernvraag luidt, zoals gezegd: “In hoeverre is het moreel aanvaardbaar om geslachtskeuze toe te staan bij preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) bij andere medische redenen dan een ernstige erfelijke en geslachtsgebonden aandoening met 100% penetrantie?”

Deze vraag doet zich voor in de PGD-praktijk, waar PGD wordt toegepast bij embryo's van wensouders bij wie het risico bestaat dat zij een kind krijgen met een ernstige erfelijke ziekte zoals borstkanker (BRCA1/2) of de ziekte van Leber (LHON), erfelijke blindheid.

Aanpak

‘Het zou zoveel mensen zoveel gelukkiger maken als deze stap mogelijk wordt, het zou zoveel angst en verdriet kunnen besparen...’ (Dorien)

We hebben diepte-interviews gehouden met een professional en vier ouderparen, drie paren citeren wij uitvoerig. Om privacy redenen hebben wij de geïnterviewde personen fictieve namen gegeven. Ed heeft BRCA, het gen dat tot borstkanker kan leiden in de familie. (Zie Toelichting BRCA 1/2) Ed is partner van Fien. Zijn zus Dorien heeft de BRCA-mutatie en heeft daarom haar borsten preventief laten verwijderen. Dorien is samen met Gijs. Daarnaast komt Inge aan het woord. Zij heeft de LHON-mutatie, een aandoening die blindheid kan veroorzaken. (Zie Toelichting Hereditaire opticusneuropathie van Leber, LHON) Inge is de partner van Hans. Sommige paren kregen via IVF-PGD kinderen (Zie Toelichting: Wat is PGD?), andere paren werden op natuurlijke wijze zwanger nadat de IVF-PGD-behandeling bij hen mislukte. Bij het ene paar vanwege het lage aantal embryo's en bij het andere paar omdat zij vanwege de leeftijd niet in aanmerking kwamen voor nog een PGD-poging.

Deze voorbeelden illustreren de problematiek. Er zijn overigens nauwelijks andere mutaties bekend die tot vergelijkbare vragen leiden. Naast de diepte-interviews bestudeerden we medische, ethische en juridische literatuur, nationaal en internationaal, voor het merendeel toegespitst op ongelijke geslachtsincidentie en geslachtsselectie. We verkennen de argumenten voor en tegen een aanpassing van de Embryowet via de verhalen uit de praktijk en via ethische overwegingen, en sluiten af met een voorstel tot wijziging van de Embryowet.

Sommige van de argumenten bestrijken een breder terrein dan alleen de hier gestelde vraag en hebben te maken met vragen als: hoe ver gaan we met PGD?, wat is de verantwoordelijkheid van ouders, en van professionals? Een stap verder (of niet) heeft alleen betekenis als je weet waar je naar toe (of waar je niet naar toe) gaat. En elke stap die je zet, is te bezien tegen het decor van het huidige publieke debat, over maakbaarheid,

kennis- en keuzestress. Over plek voor het noodlot, kansberekening en het streven naar perfectie.

Sommige lezers weten er misschien al heel veel van. Andere lezers hebben mogelijk behoefte aan meer informatie. Daarom hebben wij een reeks van bijlagen toegevoegd. Wij staan uiteraard op de schouders van vele auteurs, ethici, artsen, juristen, en wetsevaluatoren. Om te voorkomen dat dit meer een verhandeling dan een essay zou worden, kozen wij voor een uitvoerig notenapparaat. *De casuïstiek is cursief gedrukt.*

Toelichting: Wat is PGD?

'PGD is een afkorting voor preïmplantatie genetische diagnostiek. Dit is een methode waarmee de geboorte van kinderen met een ernstige genetische aandoening voorkomen kan worden. PGD wordt uitgevoerd bij paren die een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een genetische aandoening, bijvoorbeeld een chromosoomafwijking, taaislijmziekte, hemofilie, de ziekte van Huntington of een ernstige spierziekte.

Voor PGD is een IVF-behandeling noodzakelijk. Hierbij wordt - na bevruchting van eicellen met zaadcellen buiten het lichaam - één cel afgenomen van embryo's. Deze cel wordt in het laboratorium onderzocht op de aan- of afwezigheid van de betreffende ziekte. Op basis hiervan wordt op de vierde of de vijfde dag na de bevruchting besloten welke embryo's in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Alleen embryo's zonder de genetische ziekte waarop het onderzoek was gericht worden in de baarmoeder geplaatst. De kans op zwangerschap na terugplaatsing is ongeveer 25%.⁴

Dit is de beschrijving van PGD Nederland, een samenwerkingsverband tussen het PGD-centrum van het Maastricht UMC+ en de PGD-transportcentra van het UMC Utrecht, UMC Groningen en AMC Amsterdam. Het genetische onderzoek van de embryo's vindt plaats in het ziekenhuis in Maastricht. De IVF behandeling in de transportcentra. IVF is een fysiek en psychisch belastende behandeling. De succesansen zijn in de loop der jaren toegenomen.

IVF-PGD

PGD (preïmplantatie genetische diagnostiek) is in het leven geroepen als alternatief voor prenatale diagnostiek (PND) waarvoor een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie nodig zijn en ouders dan kunnen besluiten de zwangerschap af te breken indien hun ongeborene een ernstige aandoening heeft. Zwangerschapsafbreking is zowel fysiek als psychisch belastend,

⁴ Zie PGD Nederland: <https://www.pgdnederland.nl/wat-pgd>

zeker als het gaat om een gewenste zwangerschap. Bij PGD vindt de selectie al voor de zwangerschap plaats, waardoor deze belasting wegvalt.

Ouders komen voor PGD in aanmerking als er sprake is van (ernstige) aandoeningen in de familie. Denk aan Duchenne, Huntington, maar ook erfelijke (BRCA) borstkanker. Andere opties voor deze ouders naast PND zouden zijn: adoptie, gebruikmaken van spermadonatie of eiceldonatie of toch op een natuurlijke manier een kind krijgen met een risico dat het kind de ziekte zal krijgen. Paren die PGD toepassen kunnen bijna altijd op een natuurlijke manier zwanger worden omdat er meestal geen sprake is van een verminderde vruchtbaarheid.

Zoals gezegd gebeurt PGD altijd via IVF. Voor het tot stand brengen van een embryo zijn zowel geschikte eicellen als zaadcellen nodig. De eicellen komen van de moeder en worden verkregen door toediening van extra hormonen via injecties (opdat meerdere eicellen beschikbaar zijn om de kans op een succesvolle bevruchting te vergroten). De bevruchting gebeurt door toevoeging van de zaadcellen van de man.

Bij een succesvolle bevruchting en verder verloop zal het embryo op dag drie bestaan uit ongeveer 6 tot 8 cellen. Dit is het moment voor PGD-toepassing. Om PGD te kunnen uitvoeren, zuigt men 1 cel weg voor nader onderzoek naar de aandoening waarvoor het stel voor PGD is verwezen.

Na het bekijken van de aandoening zullen de embryo's zonder afwijking terug worden geplaatst en de embryo's met de afwijking vernietigd. Mocht het zo ver komen dat er op geslacht geselecteerd wordt bij sommige ziekten, dan kunnen ook de embryo's van het meest gezonde geslacht bewaard worden om te gebruiken als er geen aandoeningsvrije embryo's zijn.

https://web.archive.org/web/20100331085859/http://individual.utoronto.ca/kevinkuo/GAT_TACA/Braude-PGD.pdfh

Twee deelvragen

Zoals gezegd hebben bij sommige aandoeningen kinderen van een bepaald geslacht een grotere kans om de ziekte te krijgen dan kinderen van het andere geslacht (ongelijke geslachtsincidentie). Er zijn dus eigenlijk twee deelvragen. Mag je selecteren op geslacht? En zo ja: mag je dan embryo's terugplaatsen die een (kleine) kans hebben om een aandoening te krijgen? Erfelijke borstkanker is een bekend voorbeeld. Immers 'aangedane'⁵ meisjes, meisjes die de mutatie dragen, hebben een grote kans om zelf later borstkanker te krijgen, aangedane jongens lopen weliswaar ook een kans, maar dat risico is vele malen kleiner. PGD wordt overigens al toegepast bij BRCA. Echter zonder geslachtsselectie.

⁵ Zie Bijlage 2 voor een uitleg over overervingspatronen.

Toelichting BRCA 1/2

In Nederland krijgen ongeveer 14.000 vrouwen per jaar borstkanker. Bij mannen ligt dit aantal een stuk lager. 100 mannen in Nederland krijgen jaarlijks borstkanker. Ongeveer 5-10% van de vrouwelijke borstkankers is erfelijk onderlegd, het grootste aantal daarvan heeft een mutatie in BRCA1/2.

Bij een mutatie in het BRCA1- en het BRCA2-gen heeft men een verhoogde kans op borst- en eierstokkanker. BRCA 1 en 2 zijn autosomaal dominante genen.

Risico op borstkanker (b) en eierstokkanker (e) voor het 70^e levensjaar:

| | | |
|----------------------------------|------------|------------|
| - Vrouwen zonder genmutatie: | 14% (b) | 0,7% (e) |
| - Vrouwen met een BRCA1-mutatie: | 60-80% (b) | 30-60% (e) |
| - Vrouwen met een BRCA2-mutatie: | 60-80% (b) | 5-20% (e) |
| - Mannen zonder genmutatie: | 0,1% (b) | n.v.t. (e) |
| - Mannen met een BRCA1-mutatie: | 1% (b) | n.v.t. (e) |
| - Mannen met een BRCA2-mutatie: | 7% (b) | n.v.t. (e) |

Er zijn twee duidelijke verschillen tussen borstkanker die ontstaat door een mutatie in BRCA1/2 (erfelijke borstkanker) vergeleken met andere soorten borstkankers. Erfelijke borstkanker komt vaker voor in beide borsten terwijl andere soorten borstkankers voornamelijk voorkomen in één enkele borst. Daarnaast uit borstkanker door een mutatie in BRCA1/2 zich vaker op jongere leeftijd dan andere borstkankers.

Wanneer zowel mammografie als lichamelijk onderzoek aantonen dat er sprake is van een verdacht knobbeltje, volgt weefselonderzoek (biopsie). Het biopt kan aantonen of er daadwerkelijk sprake is van borstkanker.

Als er een reden is om te denken dat de borstkanker erfelijk is, dan kan men genetisch onderzoek uit laten voeren. Vrouwen die bekend zijn met het BRCA1/2-gen krijgen het advies om regelmatig borstsonderzoek te doen vanaf de leeftijd van 25 jaar. Naast dit onderzoek kunnen vrouwen er ook voor kiezen om hun borst(en) preventief te laten amputeren. Deze interventies zorgen ervoor dat borstkanker ofwel in een vroeg stadium wordt ontdekt, ofwel te voorkomen is. Naast de interventies aan de borst wordt aangeraden om de eierstokken rond het 35-40ste levensjaar te laten verwijderen om eierstokkanker te voorkomen. Een natuurlijke zwangerschap is dan niet langer mogelijk.

Is eenmaal de diagnose borstkanker gesteld, dan volgt vaak operatieve verwijdering van de borst(en). Tevens kan bestraling en/of radiotherapie nuttig zijn om de kans op overlijden te verkleinen. De precieze behandeling is afhankelijk van het type borstkanker en het stadium waarin het zich bevindt.

<https://brca.nl/nl/brca-gen>

<http://erfelijkheid.nl/ziekten/borstkanker>

<http://www.omim.org/entry/604370>

Een ander voorbeeld dat wij bespreken is LHON, een erfelijke aandoening die blindheid veroorzaakt. Het is een mitochondriale aandoening, wat betekent dat alle meisjes de mutatie hebben en deze kunnen doorgeven. Zij hebben 10% kans om blind te worden. De jongetjes hebben de mutatie ook maar kunnen deze niet doorgeven. Zij hebben 50% kans om blind te worden. Voor deze ouders is PGD in Nederland in principe geen mogelijkheid.⁶

Toelichting Hereditaire opticusneuropathie van Leber (LHON)

Hereditaire opticusneuropathie van Leber (LHON) is een aandoening die afsterving van de oogzenuw kan veroorzaken. Het komt in Nederland bij ongeveer 1 op de 39.000 mensen voor (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564802>) Het is hiermee een van de meest voorkomende erfelijke zenuwaandoeningen van het oog. LHON tast de oogzenuw aan waardoor pijnloos (sub)acuut zichtverlies kan ontstaan. Vaak stabiliseert het (sub)acute ziektebeeld na een aantal maanden. Echter, bij veel patiënten zal het centrale scotoom (het deel van het zicht met zichtuitval) nog jarenlang uitbreiden waardoor de mate van gezichtsverlies toeneemt.

Daarnaast kunnen ook andere neurologische symptomen optreden, zoals motorische stoornissen. Als deze andere aandoeningen in combinatie met Leber optreden, spreekt men van 'Leber plus'.

De ziekte ontstaat door een mutatie in de mitochondriën. Mitochondriale aandoeningen erven over via de moeder. Als de moeder de ziekte heeft, dan zal ook het kind de ziekte krijgen (of op z'n minst de kans op de ziekte). Als de vader de ziekte heeft, dan kunnen de kinderen de ziekte niet krijgen.

LHON komt vaak al tot uiting op jonge leeftijd, meestal begint het bij tieners en twintigers. Het is uitzonderlijk dat de aandoening al op kinderleeftijd of pas op oudere leeftijd begint. Zichtverlies treedt (sub)acuut, binnen een week tot een paar maanden, op. Het zichtverlies start in het ene oog en na een paar weken tot maanden zal het andere oog meestal volgen. In 25% van de gevallen begint uitval van de oogzenuw zelfs in beide ogen. Na 1 jaar zijn beide ogen aangedaan bij 97% van de patiënten.

LHON ontstaat dus door een fout in de het mitochondriaal DNA. De penetrantie bij jongens met deze fout is 50% en dat houdt in dat er 50% kans is dat de ziekte tijdens het leven tot uiting komt. Vrouwen hebben een lagere penetrantie, namelijk 10%.

⁶ Uit het jaarverslag blijkt dat PGD in 3 gevallen van LHON wel is toegepast. Het betrof hier paren met fertiliteitsproblemen waardoor zij sowieso IVF zouden ondergaan. Toen is tevens PGD uitgevoerd. De IVF is niet uitgevoerd met het oogmerk om PGD te doen.

LHON kan niet behandeld worden, al kan er soms spontaan een gedeeltelijke verbetering optreden van het zicht. Mensen die uiteindelijk aan zichtverlies lijden door LHON kunnen gebruikmaken van hulpmiddelen, denk aan een loep, om te lezen. Roken en drinken vergroten de kans dat LHON daadwerkelijk tot uiting komt.

Men weet niet helemaal waarom er een verschil in penetrantie is, maar men vermoedt dat veranderingen op het X-chromosoom ook een rol spelen. Er is echter nog geen exacte genlocatie op het X-chromosoom gevonden die deze hypothese daadwerkelijk onderbouwt. Naast deze theorie heeft men vermoedens dat hormonen ook invloed kunnen hebben op de ongelijke geslachtsincidentie.

<http://www.erfelijkheid.nl/ziekten/leber's-opticusatrofie>

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=NL&Expert=104

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492634/pdf/oph-9-1165.pdf>

In principe zal men bij PGD-embryo's zonder de genmutatie terugplaatsen. Dat heten gezonde embryo's te zijn. Soms evenwel zijn die er niet en rijst de vraag of het aanvaardbaar is dan een embryo met het geslacht dat de minste kans heeft om ziek te worden, te plaatsen. Immers IVF-behandelingen zijn zwaar, paren willen heel graag dat de vrouw zwanger wordt, en soms zijn er te weinig embryo's. Hoeveel risico's zijn verdedigbaar om de kansen op een zwangerschap te realiseren of te vergroten? Hoewel IVF in de loop der jaren aanmerkelijk verbeterd is - de kansen zijn toegenomen en de belasting is minder - is in de PGD-praktijk een van de moeilijke kwesties de relatief lage kans op zwangerschap per behandeling. Het meest ideale is als er meerdere embryo's zijn van goede kwaliteit, waarvan de kwalitatief beste dan in de baarmoeder geplaatst wordt. De rest kan ingevroren, en ontdooid en geplaatst worden, mocht de eerste plaatsing niet tot zwangerschap leiden. In de praktijk komt het vaak voor dat er maar weinig embryo's beschikbaar zijn en na genetische analyse geen of bijvoorbeeld slechts een van slechte kwaliteit.

In de kliniek zoekt men dus voortdurend naar manieren om meer embryo's voor plaatsing te kunnen overhouden. Als in geval van BRCA-mutaties de mannelijke embryo's in voorkomende gevallen in aanmerking zouden komen voor plaatsing, geeft dat een hogere kans op zwangerschap en bespaart paren een volgende cyclus. Bij LHON ligt het gecompliceerder. Immers meisjes hebben minder kans de ziekte te krijgen maar geven deze door aan hun nageslacht. Jongens hebben een grotere kans om door LHON uiteindelijk blind te worden, maar geven de aandoening niet door aan hun nageslacht.

Artikel 26

Artikel 26 van de Embryowet echter verbiedt geslachtsselectie. Selectie op geslacht, omdat de ouders liever een jongetje dan een meisje willen (of omgekeerd), is verboden vanuit het principe gelijke behandeling en omdat kinderen niet mogen worden gereduceerd tot louter voorwerp van wensen en verlangens van ouders. (EW 2013) Als er zwaarwegende *medische*

redenen zijn bij geslachtsgebonden aandoeningen, bijvoorbeeld bij de ziekte van Duchenne, waarbij de ziekte altijd tot uiting zal komen bij jongens die zijn aangedaan, dan mag men bij PGD wel op geslacht selecteren.⁷ Hier ligt het verschil met de voorbeelden uit dit essay. Bij erfelijke borstkanker door mutaties in BRCA 1/2 en bij LHON gaat het immers niet om 100% penetrante aandoeningen.

In Maastricht, het enige centrum in Nederland met een vergunning voor PGD, komen de betrokken specialisten paren tegen die aandoeningen bij zich dragen die zij niet willen overdragen aan hun nageslacht.

Omdat een IVF-PGD-procedure een zware procedure is, met een (relatief) lage zwangerschapskans kan het in specifieke gevallen van belang zijn om, naast selectie op mutatie, ook te selecteren op geslacht. In de praktijk zou dat bij een BRCA-mutatie betekenen dat men zowel selecteert op de mutatie, als op geslacht. Bij LHON zal louter selectie op geslacht plaatsvinden. Een uitgebreid voorstel voor een stappenplan voor de keuze bij mutaties in BRCA vindt u in Bijlage 1. Op dit moment kan dit stappenplan niet uitgevoerd worden, omdat geslachtsselectie, juridisch gezien, alleen mag plaatsvinden bij *geslachtsgebonden* aandoeningen.

Dit alles is belangrijk voor wensouders met ernstige erfelijke aandoeningen die hun kinderen ernstig leed willen besparen. Zij komen vaak zelf met het verzoek om geslachtsselectie. Ze nemen daarbij nog steeds het risico een kind met de door hun gevreesde ziekte te krijgen.⁸ Dat doen zij niet zomaar. Dat doen zij omdat ze anders misschien geen kinderen zullen kunnen krijgen.

Een eventuele aanpassing van de wet is vooral van belang voor paren in onderstaande vier situaties:

1) Paren die maar een heel laag aantal te plaatsen embryo's overhouden na IVF-PGD.

Dorien: 'Wat ik het moeilijkste moment vond in het PGD-proces was wachten om te horen hoeveel eitjes ze hadden kunnen weghalen die doorgestuurd mochten

⁷ Vijf meest voorkomende geslachtsgebonden aandoeningen die in aanmerking komen voor PGD met geslachtsselectie t/m 2015:

- Fragiele X syndroom
- Duchenne/Becker spierdystrofie
- Hemofilie A
- Alport syndroom
- Adrenoleucodystrofie

Bron: jaarverslag PGD 2015

⁸ In een artikel van Dondorp e.a in het Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2016 staat een LHON-casus beschreven die sterk lijkt op de casus Hans en Inge die hieronder geïntroduceerd wordt. Dondorp e.a stellen zich een vraag die raakt aan de onze: 'Welke mate van risicoreductie moet kunnen worden behaald om een belastende, invasieve en moreel gevoelige procedure als PGD te rechtvaardigen?' (Dondorp e.a. 2016, p. 20).

worden naar de centrifuge... Het is zo belangrijk voor je, je wilt zo graag horen als je daar ligt dat je een goed eitje hebt, want alleen de goeie mogen door, alleen die van goeie kwaliteit. Die dag lag er een jong meisje naast me, zij had 36 eitjes. En toen kwam ze bij mij. Je hebt 3 eitjes. Dan houd je je hart vast want je denkt hoeveel zijn er goed? Gefeliciteerd, alle drie! Ik was natuurlijk super blij. En dan volgt meteen weer het moment van je adem in houden... wachten op het resultaat van de centrifuge. En dan is het weer spannend. De drie eitjes zijn genetisch getest. 2 waren niet goed en eentje wel. Deze ene goede embryo had geen borstkanker mutatie. Ik reageerde met ongeloof.’ [BRCA-paar]

2) Paren bij hun laatste PGD-poging.

Zij hebben dan alleen nog de mogelijkheid naar het buitenland te gaan. In het Verenigd Koninkrijk en België is meer ruimte. In de Verenigde Staten en Cyprus gelden weinig eisen.⁹

3) Paren die fertiliteitsproblemen hebben, en om die reden al gebruik maken van IVF en weten dat ze een ernstige erfelijke aandoening hebben.¹⁰ LHON-paren zouden dan wel een meisje met LHON accepteren en BRCA-paren wel een jongetje met (de kans op) een BRCA-mutatie. In beide gevallen het geslacht met de minste kans om de ziekte te krijgen.

Inge en Hans probeerden op natuurlijke manier zwanger te worden, maar bleken onvruchtbaar. In 2008 kwamen ze in aanmerking voor IVF met PGD. Ze kozen twee keer voor een meisje, omdat meisjes de minste kans hebben dat de ziekte tot uitdrukking komt. [LHON-paar]

Dorien: ‘Ik weet het nog heel goed. We zaten achter in de tuin bij mijn ouders en er werd gebeld. ‘Er is een goeie [zonder BRCA-mutatie]!’ ‘Wat zeg je?’ ‘Wil je het nog een keer zeggen?’ ‘Er is een goed embryo!’ Dat was zo heerlijk. En tegelijkertijd denk je: die andere twee die gaan ze nu gewoon weggooien, wat als het jongetjes waren? Precies dat weggooien hebben we, Gijs en ik, altijd vanaf het eerste begin ethisch ongelooflijk moeilijk gevonden.’ [BRCA-paar]

⁹ Volgens de Evaluatie van de Embryowet (2012) verschilt de situatie per land:

‘Duitsland staat erom bekend dat het – overigens niet als enige land in Europa op het gebied van handelingen met geslachtscellen en embryo's zeer restrictieve wetgeving kent’ (EE, 2012, p. 77).

‘Het meest opvallende verschil tussen de besproken landen [Duitsland, Verenigd Koninkrijk, België] ligt in de ruimte die zij laten voor instrumenteel gebruik van embryo's. Terwijl die ruimte in Duitsland nagenoeg afwezig is, is zij in België en zeker in het Verenigd Koninkrijk groot, groter ook dan tot nu toe ingevolge de Nederlandse wetgeving het geval is. Tegelijk is in alle vier de landen in meerdere of mindere mate sprake van beperkingen van handelingen die met embryo's (en tot op zekere hoogte ook met geslachtscellen) mogen worden verricht. Een interessante vraag is of die bescherming in termen van artikel 18, eerste lid van het Biogeneeskunde Verdrag steeds kan gelden als 'adequaat.' Een definitief antwoord daarop is gelet op de vaagheid van die verdragsbepaling waarschijnlijk moeilijk te geven.’ (EE, 2012, p. 87) Achtergrondinformatie over de situatie in omringende landen is te vinden in het rapport van de Ethikrat uit 2011.

¹⁰ The proportionality principle entails that for sub-/infertile couples the criteria for acceptable PGD-indications can be more permissive, as the decision to engage in IVF/ICSI (and accept its risks, burdens, costs and inherent embryo loss) has already been made for reasons of infertility treatment - the couple will have IVF/ICSI anyway. (De Wert e.a. 2014)

4) Paren met de kans op LHON die geen zwangerschapsafbreking willen.¹¹ Zij zouden op natuurlijke wijze zwanger kunnen worden, maar ze willen geen zwangerschapsafbreking.

2. Casuïstiek en het dramatische dilemma

Verhalen van ouders die samen met de professionals uit de PGD-praktijk met deze vragen geworsteld hebben, verduidelijken de dilemma's. Hieronder maken we nader kennis met de geïnterviewde paren.

*Hans en Inge leren elkaar kennen in 19**. Ze raken straalverliefd. Hun leven verwoorden ze aan de hand van de chronologie van een tijdbalk. Een PowerPoint presentatie over leven met LHON. In 20** zijn ze beiden afgestudeerd, in 20** kopen ze een huis. Ze zijn nog bezig met de koop als Inge's moeder belt: 'We hadden de papieren nog maar net getekend of mijn moeder kwam met de mededeling dat mijn oom blind was geworden. Tussen de 50 en de 60 was hij. En ze had zich laten testen en het bleek dus niet door suikerziekte te komen, wat de aanname was, maar door een mitochondriale aandoening die in de familie speelt. Nou dat viel ons een beetje rauw op het dak natuurlijk en toen dachten wij: Wacht eens even, de medische wetenschap weet zoveel, dat laten we niet zomaar gaan.' Hans vult aan: 'Binnen twee maanden ben je stekeblind. Ja, soms binnen een maand. Het treedt verder voornamelijk op tussen je 20^{ste} en je 30^{ste}, in de bloei van je leven.'*

Bij Fien en Ed was al bij hun kennismaking bekend dat Ed drager was van een BRCA 1-mutatie. Ed: 'Het borstkanker-gen zit in mijn familie. Mijn moeder kreeg toen ik zeventien was dus echt borstkanker. Zij is er ook aan geopereerd, twee keer, maar dan meteen heel resoluut. Dus de borsten eraf en later ook de baarmoeder eruit. Maar ze heeft het wel overleefd. Ze leeft nog steeds. Dat is het allerbelangrijkste. Mijn zus is drie jaar ouder dan ik. Haar eerste operatie was voor haar 25^{ste}. Vanaf haar 18^{de} was ze in voorcontrole. Toen werd ze er volledig mee geconfronteerd dat zij drager was en dat zij 96 procent kans had dat het ook bij haar zou uiten. En zij heeft toen ook besloten, zeg maar, om die operatie te ondergaan. Het is vooral de kwaliteit van leven die een dusdanige invloed heeft gehad op mijn zus.'

Door haar relatie met Ed kreeg Fien een relatie met een borstkankerfamilie. Ed realiseert zich dat: 'In het gezin merkte je dat de taken veranderen. Mijn moeder kreeg het en je bent geen zoon en dochter meer. Je vader is er meer kapot van dan je moeder. Degene die ziek is, is meestal nog wel sterk, maar de partner stort meestal in. En de kinderen krijgen dan allerlei verantwoordelijkheden die ze niet horen te hebben in het gezin zoals de APK regelen. Mijn zus kookte altijd en zorgde

¹¹ Wij komen hierop terug in de paragrafen over de alternatieven.

voor het huishouden. Ik weet niet of dat heel gezond is maar daardoor krijg je wel een heel andere soort perceptie van hoe dingen gaan. Als buitenstaander is dat wel heel moeilijk te begrijpen. Ik kan me wel heel goed voorstellen hoe lastig dat is geweest voor jou.'

Eds zus Dorien kwam op latere leeftijd Gijs tegen. 'Ik durfde heel lang niet meer verliefd te worden, ik dacht: als ik echt van iemand hou dan wil ik een kind en dat gaat niet. Dan krijg ik misschien een meisje en zal ze door hetzelfde verdriet heen moeten als wat ik heb gehad. Gijs is dertien jaar ouder dan ik en ik dacht dat wordt gewoon een hartstikke leuke relatie. Het was meteen klap boem, ik wil een kind met je. Ik zelf heb geen kanker gehad maar ben erfelijk belast met het BRCA 1-gen, alle operaties waren bij mij preventief, het klinkt raar maar daarmee heb ik hartstikke mazzel gehad. Desondanks heeft het me heel veel verdriet gebracht in mijn leven, verdriet, mazzel en een hoge tol... Heel diep op de achtergrond altijd een pijn. Ik ben niet meer heel, mijn borsten zijn weg. De pijn van mijn eigen moeder is nog steeds zichtbaar, zowel mijn broer als ik hebben het BRCA 1-gen. Als je zo'n relatie hebt met je lijf als ik, moet je jezelf ook een kind gunnen. Je bent er heel bewust mee bezig. We gaan niet even gewoon kindje kopen. Mensen leggen dit op een gouden weegschaaltje, met elk verdriet wordt weer een druppeltje aan de ene of de andere kant gelegd.'

3. PGD, hoe is het geregeld?

Om de vragen van deze paren te kunnen bespreken en na te gaan waarom deze nu gerezen zijn, is het uiteraard nodig die te plaatsen tegen de achtergrond van de huidige PGD-praktijk.

PGD wordt alleen aangeboden in het UMC Maastricht. De kliniek werkt samen met een aantal andere academische ziekenhuizen, de zogenoemde transportcentra. Niet iedereen kan om PGD vragen. Ouders komen pas bij de PGD-kliniek als er iets aan de hand is met hun genenpool. Ze willen heel bewust het risico voor hun nakomelingen beperken. Omdat PGD alles met embryo's te maken heeft, valt dit onder de Embryowet, en is het politiek een zeer gevoelige kwestie. Vandaar dat het nader geregeld is, eerst in 2009, nu in de Regeling PGD 2013.¹²

¹² In de evaluatie van de Embryowet in 2012 lezen we: "Toen de nieuwe Staatssecretaris van VWS bij brief van 26 mei 2008 aan de Tweede Kamer liet weten ten aanzien van de indicatiestelling voor PGD bij genetische aandoeningen met onvolledige penetrantie een ruimer beleid te willen voeren dan haar voorgangster, veroorzaakte dat veel politieke beroering. Juridisch gezien was dat verrassend, omdat volgens (de bijlage bij) het Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing (2003) PGD overwogen kan worden als er sprake van is 'dat de wensouders een individueel verhoogd risico hebben op een kind met een ernstige genetische aandoening of ziekte.' Politiek was en is 'embryoselectie' echter een heikel onderwerp; met name de christelijke partijen vrezden een hellend vlak. Uiteindelijk heeft de discussie geresulteerd in een nieuwe Regeling pre-implantatie genetische diagnostiek van 16 februari 2009. Daarin neemt de individuele beoordeling per casus (door een multidisciplinair team) toch weer een centrale plaats in. De commotie rond PGD illustreert hoe gevoelig bepaalde handelingen met embryo's zijn. (EE 2012, pp. 38-39)

Toepassing van de vier criteria voor PGD, de ernst en aard van de ziekte; behandel-mogelijkheden; aanvullende medische criteria en psychische en morele factoren, moet ertoe leiden dat alleen voor PGD in aanmerking komen:

- “paren met een individueel hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke ziekte of aandoening met een (nagenoeg) volledige penetrantie;
- danwel paren met een individueel hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke ziekte of aandoening waarbij PGD niet categorisch wordt toegestaan, maar waarbij dient te worden vastgesteld of door een cumulatie van factoren in het individuele geval qua risico en ernst sprake is van vergelijkbaarheid met de ziekten en aandoeningen met (nagenoeg) volledige penetrantie. Een voorbeeld van erfelijke kankersyndromen waarbij dit aan de orde kan zijn is borst- en eierstokkanker (BRCA1 en 2).
- in beide gevallen moet het gaan om een genetische aandoening die met behulp van PGD is op te sporen, bij patiënten bij wie IVF voldoende eicellen oplevert, en bij wie mogelijkheden tot preventie of een curatieve behandeling geen reëel c.q. aanvaardbaar alternatief vormen.” (Regeling PGD 2013)

We merken hierbij vast op dat het ESHRE¹³ rapport over PGD (De Wert e.a. 2014) dergelijke criteria te restrictief vindt.¹⁴

De werkgroep en de landelijke indicatiecommissie

Of aan die criteria is voldaan, wordt beoordeeld door een multidisciplinaire werkgroep in Maastricht, waarin ook een ethicus zit, die zich buigt over nieuwe, individuele verzoeken tot PGD. Daarnaast is er een Landelijke Indicatiecommissie ingesteld in 2009¹⁵. Die beoordeelt geen concrete individuele casus. “Wanneer de Werkgroep PGD van het UMC Maastricht overweegt om PGD te verrichten bij een ziekte of aandoening, die *niet* eerder voor PGD in aanmerking is gekomen (waardoor het toepassingsbereik van PGD wordt uitgebreid), dient de Indicatiecommissie te toetsen of de betreffende ziekte/aandoening binnen de grenzen ligt van wat ethisch en maatschappelijk aanvaardbaar is. De Indicatiecommissie heeft daarbij als leidraad het beslissingskader zoals dit in de Staatscourant is beschreven.”¹⁶ (Regeling 2009)

¹³ ESHRE staat voor European Society of Human Reproduction and Embryology.

¹⁴ “There is wide support for the view that PGD is certainly proportional in case of a high risk of serious disease. However, the view that PGD would only be justified for disorders that meet the criteria of full penetrance, invariability, severe expression and lack of treatment options, is far too restrictive.” (De Wert e.a. 2014)

¹⁵ De Landelijke Indicatiecommissie PGD is ingesteld naar aanleiding van het besluit van de staatssecretaris van VWS d.d. 3 maart 2009 en vervolgens samengesteld door de beroepsvereniging voor klinisch genetici, de VKGN, en de beroepsvereniging voor gynaecologen, de NVOG. In de jaarverslagen valt te lezen dat in vele gevallen de Werkgroep PGD een akkoord geeft, bij aandoeningen die voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD een ‘ja, mits’ opleveren.” (PGD Nederland)

¹⁶ De Landelijke commissie komt, sinds 2009, driemaal per jaar bijeen om de adviesaanvragen (minimaal vier) uit Maastricht te bespreken. In een adviesaanvraag staat een korte omschrijving van de aandoening, het ouderpaar en wat er besproken is in de PGD-werkgroep (bijvoorbeeld: twijfel of akkoord). De voorzitter van de commissie zoekt hier achtergrond literatuur bij, of soms een expert, en na lezing van adviesaanvraag en literatuur leggen commissieleden (klinisch genetici, gynaecologen en ethici) dit naast het beslissingskader, de criteria uit de Staatscourant. Een schriftelijk advies wordt

4. Het dilemma

Het dilemma is het bewust kiezen voor een jongetje of een meisje om zo min mogelijk kans te hebben op een ‘aangedaan’ kind terwijl de kans niet helemaal nul is. Wensouders nemen hiermee uit bezorgdheid en liefde dus een risico en aan professionals wordt gevraagd om daaraan mee te werken.

Dorien: ‘De angst die ik heb gekend toen ik natuurlijk zwanger werd dat het een meisje zou zijn... Want als je wel een meisje hebt.... je hebt al zo’n haat-liefde verhouding met je eigen beschadigde lichaam, hoe kun je dat meisje een volledige liefdesrelatie meegeven met haar lichaam? Het schuldgevoel, had ik dan niet zwanger mogen worden, het verdriet wat als zij ook... ik heb mijn buik vastgehouden en gesmeekt: wil je alsjeblieft een jongetje zijn?’

Ouders hebben geen voorkeur voor een kind van een bepaald geslacht, omdat ze liever een zoon of een dochter hebben. Daar heeft het niks mee te maken. Ouders willen voorkomen dat hun kind de ernstige ziekte zal krijgen. Dat is hun motief. Het is ook belangrijk voor de betrokken professionals¹⁷ die aan de wet gehouden zijn en om maatschappelijke en daarmee politieke zorg weg te nemen of ten minste uit te leggen.

Uiteindelijk gaat het om Nederlandse burgers die graag kinderen willen krijgen zonder daarvoor naar het buitenland te hoeven reizen (zoals naar Cyprus), waarbij zij ervaren dat wat zij juist zien als moreel verantwoordelijk, als moreel verkeerd wordt beschouwd, of zelfs illegaal is. Als PGD in Nederland voor hun situatie niet tot de mogelijkheden behoort, wat zouden ze anders kunnen doen?

teruggestuurd naar de praktijk in Maastricht, met daarin *uitdrukkelijk* dat het niet een advies is over een individuele casus maar een advies over categorieën aandoeningen. Zo laat de commissie per specifiek geval ruimte in de spreekkamer. In een advies kan ‘ja, mits’ staan. Dat betekent dat de commissie het onder bepaalde voorwaarden goed vindt, bij voorbeeld met uitgebreide counseling van de ouders. In een advies staat soms een ‘nee, tenzij’ in verband met de omstandigheden van een specifieke familie met een ernstige aandoening.

¹⁷ In de huidige situatie mogen geen aangedane embryo’s teruggeplaatst worden. In de PGD jaarverslagen komen we wel enkele meldingen van terugplaatsing tegen. Bij BRCA1 is het eenmaal uitgevoerd na uitvoerig overwegen. Er was sprake van een medisch technisch zeer complexe en uitzonderlijke situatie. Tevens zijn er 3 paren geholpen met geslachtsselectie bij LHON. (jaarverslag 2012 voor BRCA en jaarverslag 2013 voor LHON) In hun geval betrof het situaties waarin IVF sowieso aangewezen was.

5. De alternatieven

Paren hebben de volgende alternatieven¹⁸:

- geen kinderen krijgen
- geen genetisch eigen kinderen krijgen maar gebruik maken van geslachtscellen van een donor - of adoptie
- prenatale screening/diagnostiek gevolgd door abortus
- naar het buitenland en daar PGD ondergaan

In de toekomst is er mogelijk ook:

- spermaselectie
- vervanging van het mitochondriaal DNA door celkerntransplantatie of mitochondriale donatie
- CRISPR/Cas9 oftewel genome editing

Afzien van kinderen krijgen

Dorien durfde tientallen jaren niet verliefd te worden uit angst dan kinderen te willen. En zo een dochter met de hel van haar en haar moeder op te zadelen.

Soms zien mensen af van kinderen krijgen. Ze willen de aandoening niet doorgeven. Of ze willen het hun kind niet aandoen om, ook al zou het kind de ziekte zelf niet krijgen, mee te moeten maken dat de ouder aan de ziekte lijdt.¹⁹ Toch blijft voor velen de existentiële kinderwens groot.

Juist omdat die genetisch eigen kinderwens zo sterk is, is IVF in het algemeen en PGD in het bijzonder een uitkomst.

De geïnterviewde ouders met borstkanker door een mutatie in BRCA of LHON hebben nu kinderen. 50% van de paren - in het algemeen - die de PGD kliniek bezoekt, haakt af en heeft hier in dit essay geen stem, maar krijgt ook geen counseling achteraf, zoals recent uitgevoerd kwalitatief empirisch onderzoek aantoont.²⁰

¹⁸ "Furthermore, one should take account of the emotional and moral costs and disadvantages of alternative reproductive options, such as gamete donation and prenatal testing and, possibly, a selective termination of pregnancy." (De Wert e.a. 2014)

¹⁹ Dit speelt bijvoorbeeld een rol bij de ziekte van Huntington.

²⁰ Zij moeten niet vergeten worden concludeert het rapport van Derks-Smeets e.a: 'Couples choosing for a natural pregnancy without testing might be as much in need for emotional support during and even after this trajectory, as PGD or PND users may be. This group must not be forgotten.' (Derks-Smeets e.a. 2014)

Van jou en mij: genetisch eigen kinderen

Fien stelt Ed af en toe een vraag tijdens het interview: 'Kun je nu we twee mannetjes hebben nog bedenken dat je in het begin ook wel dacht: geen kinderen?' Ed antwoordt: 'Ja we hebben allerlei opties bekeken, een donor eventueel, maar dan weet je ook niet wat je jezelf op de hals haalt.'

Inge en Hans hebben heel bewust voor genetisch eigen kinderen gekozen. Dat gevoel was heel sterk. Ze waren bang met een geadopteerd kind geen klik te hebben. Bij eiceldonatie vroeg Inge zich af: 'Wat haal je dan in huis?' Hans vult aan: 'Je neemt de verantwoordelijkheid dat je kinderen LHON overerven.'

Wensouders zouden kunnen afzien van het krijgen van genetisch eigen kinderen.

Een van de alternatieven is een zwangerschap bijvoorbeeld met behulp van sperma of eicellen van donoren, de keuze voor een niet genetisch eigen kind dus. Voor veel mensen is dat geen optie. Dat heeft te maken met de diep gekoesterde wens die zij hebben om juist genetisch eigen kinderen te krijgen. Uit het gebruik van voortplantingstechnologieën door mensen met vruchtbaarheidsproblemen, blijkt dat zij daar veel voor over hebben. Ook bij de geïnterviewde paren die IVF doorgaans niet ondergaan vanwege vruchtbaarheidsproblemen, maar vanwege de mogelijkheid van diagnostiek, blijkt de wens om genetisch eigen kinderen te hebben heel sterk. Opvallend is dat uit de interviews naar voren kwam dat de PGD-kliniek en de transportcentra ouders in eerste instantie helpen met hun kinderwens. Als PGD niet lukt, krijgen ze vaak het advies dan natuurlijk zwanger proberen te raken.

Ed en Fien hebben twee of drie keer (dat weten ze niet meer precies) PGD geprobeerd. Daarna werd Fien op natuurlijke wijze zwanger en kregen zij twee 'mannetjes'. 'Bij de PGD-kliniek werd gezegd: je kunt het ook natuurlijk proberen.' Ed: 'Ik heb er nooit bij stil gestaan dat PGD onnatuurlijk was.' Fien: 'Ik wel. Toen ik eenmaal natuurlijk zwanger werd, dacht ik: mijn lichaam doet het zelf en dat vond ik wel fijn ook.'

Ook zien mensen bij wie IVF niet lukt, vaak uiteindelijk af van het krijgen van kinderen.

Het voert te ver om in dit verband uitvoerig in te gaan op deze wens (De Beaufort 2004), dus slechts een aantal opmerkingen.

De wens wordt wel eens afgedaan als een ijdele, egoïstische of anderszins merkwaardige voorkeur voor het eigen genetisch materiaal, een egocentrisch willen laten doorleven van de eigen genen, iets wat we gemeen hebben met andere levende wezens die er instinctief vooral voor zorgen niet uit te sterven en hun plaats in de evolutionaire keten te behouden. Of als een onstuitbare oerdrift waar je van alles van kunt vinden maar die je niet kunt veranderen of beïnvloeden en dus als gegeven moet accepteren. Dat doet niet geheel recht aan de diepe wens. Een wens die te maken heeft met het idee dat je zo je kind deel laat zijn

van een familie, van een cultuur, van een geschiedenis, en van een genetische keten waar hij of zij een schakel in vormt. Waar je vandaan komt en wie je ouders zijn, maakt deel uit van de eigen identiteit, van het eigen verhaal.

Het heeft ook te maken met de wens van twee mensen om *samen* een kind te krijgen en zich dan te laten verrassen door wat die samensmelting van genen voor persoon oplevert. Je wilt niet een kind van een willekeurige persoon, je wilt met deze persoon samen een kind, met jouw Henk of Hafez. Je wilt je niet zomaar met iedereen voortplanten (een man die dat wel wil moet zich bij voorkeur snel aanmelden bij de spermabank en vooral gameten gaan doneren, voor een vrouw is dat wat lastiger, maar het valt te regelen). Anders zou het ouders niet kunnen schelen wie de leveranciers van de genen zijn, en zou je bij wijze van spreken een baby kunnen halen in de babysupermarkt.

Kortom: de wens die aan het PGD verzoek ten grondslag ligt, namelijk de wens om een genetisch eigen kind te krijgen, dient men niet af te doen als een asociale, frivole of onbenullige wens.²¹ Wie wil volhouden dat het niet zou moeten uitmaken, moet dat dan *alle* ouders verwijten. En ook vinden dat ouders niet moeten zeuren als hun baby per ongeluk verwisseld is met een andere baby in het ziekenhuis.²² Het is een fundamentele wens.

In onze samenleving respecteren we het verlangen om genetisch eigen kinderen te krijgen en we faciliteren dit via het beschikbaar stellen van technologieën voor diegenen voor wie dat niet makkelijk gaat.²³

Het verlangen van de ouders naar een genetisch eigen kind in onze voorbeelden betekent dat het kind daarvoor een prijs betaalt. Het zal immers nog steeds een kans hebben om de ziekte te krijgen. Deze keuze zullen ouders alleen maken als er geen alternatief is. Als we in het geval van ouders met dezelfde mutatie/aandoening die *geen* PGD of andere vorm van prenatale diagnostiek willen, *niet* zeggen dat het *onverantwoord* is dat zij genetisch eigen kinderen op de wereld zetten, dan is het niet logisch om dat *wel* te doen bij ouders die om PGD vragen. Immers deze ouders doen wat zij kunnen om de ziekte te voorkomen, maar het blijkt dat ze soms wel het risico kunnen reduceren, maar dit niet kunnen voorkomen. Als voorkomen alleen mogelijk is door geen genetisch eigen kinderen te krijgen, dan is dat heel veel gevraagd.

Samenvattend: samen genetisch eigen kinderen krijgen is belangrijk voor veel paren. Hun wens om daarbij zoveel mogelijk te voorkomen dat het kind een aandoening krijgt, verdient respect. Men mag die ouders niet verwijten dat zij toch nog een risico nemen, als we dat

²¹ Deze argumentatie is voor een belangrijk deel gebaseerd op een eerder verschenen artikel (De Beaufort 2004).

²² Het betekent uiteraard niet dat er geen sprake is van een vorm van eigenbelang en het om een hoog altruïstische onderneming gaat. Natuurlijk is er sprake van eigenbelang. Ouders die stellen dat ze kinderen krijgen omdat het zo geweldig is voor de kinderen om bij hen terecht te komen en dat zij ook wel buitengewoon dankbaar moeten zijn voor de genetische erfenis, gaan voorbij aan dat eigen verlangen. Het betekent uiteraard ook niet dat ouders die wel gebruik maken van donorgameten of die een kind adopteren veel beter of altruïstischer zijn. Noch dat zij minder goede ouders zouden zijn trouwens.

²³ Daarom zullen we ook alleen bij hele hoge uitzondering tegen mensen zeggen dat zij geen kinderen zouden moeten krijgen en we daar dan ook niet aan willen meewerken. Dan moeten zij zich daadwerkelijk als ouders hebben gediskwalificeerd. Of het moet duidelijk zijn dat bij die ouders opgroeien een grote ramp wordt voor een kind.

ouders die zonder PGD of prenatale diagnostiek kinderen op de wereld zetten ook niet verwijten.

Prenatale diagnostiek eventueel gevolgd door abortus

Fien: 'Onze grootste wens was om het volledig uit te sluiten. Deze mogelijkheid is er dus wij voelden ons ook wel verplicht het te doen. Wel natuurlijk proberen en op dat moment geslachtsbepaling laten plaatsvinden middels een bloedtest, tja. Dan ben je al een soort van verplicht om als het een meisje is het weg te laten halen. En toen dacht ik ja dat kan ik helemaal niet aan...'

Mensen met een erfelijke aandoening in de familie komen vaak in de spreekkamer van de klinisch geneticus. Zij bespreken dan ook de mogelijkheden voor het al dan niet voorkomen van de aandoening. Een van de mogelijkheden is om, als er een zwangerschap is, na overleg met de klinisch geneticus prenatale diagnostiek te laten uitvoeren. Dit betekent vooralsnog een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie. In de toekomst, misschien zelfs wel vrij nabije toekomst, is het mogelijk om met behulp van NIPT, de niet-invasieve prenatale test, in een eerder stadium van de zwangerschap deze aandoeningen op te sporen.²⁴

In dat geval kan als het kind is aangedaan, ervoor gekozen worden om de zwangerschap af te breken.²⁵

PGD is ontwikkeld *juist* om te *voorkomen* dat mensen voor deze zware keuze komen te staan²⁶. Overigens: ook bij prenatale diagnostiek speelt het probleem dat niet alle kinderen met de mutatie de ziekte krijgen en dat deze soms varieert per geslacht. Het gaat dan om het afbreken van een zwangerschap van een ongeborene, die afhankelijk van de gebruikte prenatale test toch meestal ouder dan 12 weken zal zijn. Sommige ouders hebben ook al meerdere keren voor die keuze gestaan en willen juist daarom PGD.

In sommige situaties zullen *alle* ongeborenen de mutatie hebben, zoals bij LHON. Mogelijk zullen ook ouders die een aandoening vrezen die bij een bepaald geslacht meer voorkomt,

²⁴ Naar NIPT loopt in Nederland een aantal onderzoeken waarbij deze techniek vergeleken wordt met andere screeningsopties zoals de combinatietest. Vooralsnog wordt gekeken naar chromosomale aandoeningen. In het grote onderzoek Trident 2 naar NIPT dat volgend jaar start, zal een geslachtsbepaling worden gedaan.

²⁵ Het voert te ver hier diep in te gaan op alle verschillende technologieën die beschikbaar zijn voor prenatale diagnostiek. De ontwikkelingen op dat gebied gaan heel snel, NIPT, vroege echo's etc. Bij alle technologieën blijft de vraag: hoe verhoudt zich deze tegenover het vernietigen van een embryo.

²⁶ "In comparison with the option of prenatal diagnosis it is considered an advantage by many couples or women that with PGD, they will not have to consider the difficult decision of terminating a wanted pregnancy. No doubt, PGD is still somewhat controversial. Critics object, amongst others, that the embryo loss inherent in PGD is morally unjustified, that the procedure is disproportionately burdensome for women and that it is at odds with the rights and interests of people with the disorders and handicaps selected against. These objections, however, are not convincing; the moral status of the preimplantation embryo is relatively low, the balancing of the burdens and advantages of the different options to avoid the conception or birth of children affected with serious disorders is to a large extent a personal matter and it is unwarranted to construe a fundamental conflict between, on the one hand, the needs and rights of prospective parents who want to prevent the conception or birth of a severely handicapped child and, on the other hand, the interests and rights of disabled people". (De Wert e.a. 2014)

maar waarvan (nog) niet bekend is of en met welke genen deze samenhangt, voor prenatale diagnostiek kiezen. Voor hen is PGD sowieso geen optie.²⁷

Samenvattend: Is prenatale diagnostiek gevolgd door afbreking van de zwangerschap echt een alternatief? Niet voor iedereen. Het is belastend om een zwangerschap af te breken, zeker van een gewenst kind. Mogen ouders dan niet om PGD vragen? Wij denken van wel. Overigens, bij de critici van PGD lijkt de bescherming van embryo's belangrijker gevonden te worden dan de bescherming van de oudere foetus. In het licht van de toenemende beschermwaardigheid is dat niet logisch.

Naar het buitenland

Ed: 'Wij hebben zelf ook heel erg geïnformeerd wat in België wel mogelijk was en in Nederland niet. Wij zijn ook met Engeland nog bezig geweest.'

Fien: 'Ik kan me wel voorstellen dat je naar het buitenland gaat. In België kijken ze naar aandoening en geslacht. Je kunt gaan shoppen. Stel je voor je woont in Breda?'

Ed: 'Ik denk dat het ook uitmaakt waar je woont. 80 km naar rechts en je bent in Duitsland of België. Dan worden mensen creatief. Kun je bijvoorbeeld gebruik maken van de PGD wetgeving van België, en de IVF en terugplaatsing in Nederland doen.'

Dorien: 'De wens van vrouwen met een erfelijke ziekte om een gezond kind te krijgen verandert niet.... zij gaan verder zoeken, legaal of niet, naar Spanje en Cyprus. En wordt het heel elitair, want dan kunnen alleen mensen met geld een gewenste embryo laten plaatsen en dat zou erg verkeerd zijn!'

Soms gaan ouders naar het buitenland. In Cyprus is zelfs een kliniek waar je 'no questions asked' PGD en geslachtsselectie kunt krijgen. Je moet wel je eigen reis regelen, maar de brochure suggereert om er met het hele gezin een fijne vakantie van te maken. Het kost geld. Je moet het je ook wel kunnen veroorloven. Dat levert allerlei vragen op rond ongelijkheid en onrechtvaardigheid. Ook is dan de vraag hoe goed de kwaliteit is en hoe je die controleert. In sommige landen zal die vergelijkbaar zijn met de Nederlandse, maar dat is niet noodzakelijk overal zo.

Dit zijn de thans beschikbare alternatieven. In de toekomst zullen er wellicht nog andere mogelijkheden beschikbaar zijn.

Spermaselectie

Hoe staat het met de mogelijkheden om eerder in te grijpen en sperma te selecteren?

²⁷ In Bijlage 5 vindt u een uitwerking van de vraag naar PGD voor autisme.

Toepassing van *lab-on-a-chip*-technologie aan de Universiteit Twente is het bepalen van de kwaliteit van sperma. 'Omdat de X-chromosomen in 'vrouwelijke' spermacellen iets langer zijn dan 'mannelijke' Y-chromosomen, zijn ze ook iets zwaarder. En op de minuscule schaal waarop nanotechnologie werkzaam is, is dat verschil in gewicht significant. Zo wordt het mogelijk om sperma te scheiden op geslacht. Wie een meisje wil, gebruikt de ene helft, wie een jongetje wil de andere.' (Verbeek 2014)²⁸

Voor wie zich zorgen maakt over het *niet medische* gebruik van technologieën om geslachtsselectie te bewerken, de sociale redenen, de 'ik wil een meisje reden', lijken dergelijke technieken veel bedreigender dan PGD. Zie ook Bijlage 3. Op dit moment zijn ze volgens de Embryowet verboden.

In principe zijn de technologieën heel makkelijk, al zijn ze vooralsnog niet *failproof*. Dat is precies de reden waarom ouders die een ernstige ziekte willen voorkomen deze technologieën niet willen. (Gezondheidsraad 2006) Als ze wel volledig betrouwbaar zouden zijn, dan is het voor de ouders in onze voorbeelden een uitkomst. Maar de samenleving komt wel voor de grote vraag te staan over de toegang tot de technologie. Aan de ene kant is er dan de mogelijkheid van geslachtsselectie waarbij geen enkel embryo sneuvelt of geen enkele zwangerschap wordt afgebroken. Aan de andere kant levert het veel grote ethische en maatschappelijke vragen op. (Gezondheidsraad 1995)

Vervanging mitochondriaal DNA

Hans: 'Jongetjes overerven het niet, alleen eicellen overerven het. Dus meisjes. Dat betekent dat ze het 100 % hebben en dat het niet weggaat.'

Overdracht van LHON gaat via de moeder. Als de moeder de ziekte heeft, dan zal het kind ook de ziekte krijgen (of op z'n minst de kans op de ziekte). Als de vader de ziekte heeft, dan kunnen de kinderen de ziekte niet krijgen.

Nieuwe technologieën richten zich op het gebied van vervanging van het mitochondriaal DNA van een moeder die door haar mitochondriaal DNA ernstige aandoeningen kan doorgeven. (Bredenoord 2010) Recent is gepubliceerd over een casus in Mexico waarbij dit DNA vervangen werd door DNA van een donor.²⁹ We noemen deze casus met opzet, omdat hij relevant is voor LHON-paren.

(Zie bijlage 4 voor een uitleg over vervanging van mitochondriaal DNA.)

²⁸ De ESHRE conclusie over spermasortering en geslachtsselectie is:

'Sex selection should be allowed in principle if aimed at avoiding offspring health risks. This not only includes sex selection to avoid the birth of a child with a sex-linked disorder such as haemophilia or Duchenne muscular dystrophy, but (depending on the proportionality of the procedure) also to reduce the chances of having a child affected by a disorder with an unequal sex-incidence, and for avoiding transgenerational health risks.' (Dondorp e.a. 2013)

²⁹<http://edition.cnn.com/2016/09/27/health/3-parent-baby/>

Mitochondriale donatie mag in UK, sinds 29 oktober 2015:

<http://www.hfea.gov.uk/9933.html>, <http://www.legislation.gov.uk/ukdsi/2015/9780111125816/contents>

In Amerika en Canada mag het niet volgens de volgende link: <http://calgaryherald.com/health/family-child/dr-peter-nieman-three-parent-fertility-treatment-leads-to-ethical-uproar>

Kind dat in Mexico is geboren:

<https://www.theguardian.com/science/2016/sep/27/worlds-first-baby-born-using-dna-from-three-parents>

CRISPR/Cas9, genome editing

CRISPR/Cas9 is een nieuwe techniek waarmee men DNA van planten, dieren en onszelf kan herschrijven. Ook dat zou een toekomstig alternatief kunnen zijn voor 'onze' paren. Net als vervanging van het mitochondriaal DNA is het veelvuldig in het nieuws en werd het ook genoemd door de geïnterviewden.

'Dankzij CRISPR/Cas9 zijn genetici binnenkort in staat het nare gen dat zorgt voor de ziekte van Huntington in een embryo *kalt te stellen*: hoera!', stond in de Volkskrant (bijlage 15 oktober 2016, pp. 8 -13). Bij velen gaan door deze methode om genen in of uit te schakelen, 'snel, goedkoop en nauwkeurig' (NRC 1 oktober 2016, W4 en 5), alarmbellen rinkelen. Gaan we mensen met een handicap de wereld uitbannen door genetisch embryo's te veranderen? We hebben, staat in de NRC, al bekende voorstanders van de mensverbetering als bio-ethicus Julian Savulescu en tegenstanders als politiek filosoof Michael Sandel. Onze denker des vaderlands Marli Huijter bevindt zich in een tussenruimte en maant tot voorzichtigheid. Huijter vindt dat economische krachten de motor zijn in plaats van de evolutie. De evolutie is niet mogelijk zonder imperfecties. Ze is ook beducht dat te veel weten onzekerheid oplevert. Je weet vaak niet zeker of je een ziekte ook echt krijgt: 'Te veel weten maakt een zorgeloos leven onmogelijk.' (NRC 1 oktober 2016, W4 en 5)

In China vond het eerste experiment plaats. Er werden IVF-embryo's gebruikt die in het geval van een natuurlijke zwangerschap waarschijnlijk door een miskraam verloren zouden zijn gegaan. We citeren opnieuw de NRC: 'In China, het Verenigd Koninkrijk en Zweden heeft de overheid toestemming gegeven voor CRISPR-ingrepen op menselijke embryo's. Niet om er kinderen uit te laten groeien. De embryo's zullen niet ouder worden dan 14 dagen.' Ook in Nederland mag men de CRISPR/Cas techniek toepassen op embryo's, zolang met die embryo's geen zwangerschap tot stand wordt gebracht en er toestemming is voor dat onderzoek van de CCMO³⁰. Er mogen niet speciaal embryo's voor tot stand worden gebracht. In Bijlage 5 vindt u meer over het standpunt van de 'Hinxton group', een multidisciplinaire groep van filosofen en onderzoekers die hierover reflecteerde.

Beroepsorganisaties van genetici lieten recent ook van zich horen. Zo hebben de Europese beroepsverenigingen van genetici en embryologen (ESHG en ESHRE) een gemeenschappelijk standpunt aangeboden (ESHRE 2016) waarin zij voorstellen om het verbod op kiembaangetherapie en het gebruik van embryo's voor research op te heffen. Dit bereikte uiteraard ook de media. Volgens Guido de Wert, hoogleraar biomedische ethiek aan de

³⁰ Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. 'De CCMO blijft ook de technologische ontwikkelingen in de medische wetenschap op de voet volgen. De nieuwe techniek 'CRISPR-Cas', waarmee gerichte veranderingen in het DNA makkelijker en preciezer dan ooit aangebracht kunnen worden, wordt gezien als de belangrijkste wetenschappelijke doorbraak van het jaar 2015 en biedt nieuwe mogelijkheden op het gebied van getherapie. De snelle opmars en grote potentie van deze techniek leidt ook tot een breed gevoerd wetenschappelijk en publiek debat over de mogelijkheden en maatschappelijke implicaties van genetische modificatie, met name op het gebied van embryo modificatie' (<http://www.ccmo.nl/attachments/files/ccmo-jaarverslag-2015.pdf>).

universiteit van Maastricht, is de zich snel ontwikkelende techniek de *aanleiding* voor de beroepsorganisaties om van zich te laten horen. De *reden* is de overtuiging dat een aantal patiënten daarmee toch gezonde kinderen kan krijgen (NRC, 21 oktober 2016).

Ethicus Bredenoord vindt het wenselijk dat iedereen bekend is met *genome editing*. 'Het gaat om voortplantingstechnieken en uiteindelijk zijn toekomstige ouders degenen die die technieken gaan gebruiken. Dan is het wel zo handig als mensen geïnformeerd zijn.' (Volkskrant 15 oktober 2016)

Hoe men er ook over denkt, dit is nog niet een mogelijkheid die nu al beschikbaar is. Het is vooral van belang omdat dan mogelijk het probleem van het terugplaatsen van embryo's, die nog steeds een kans hebben op de ziekte, op te lossen is. Hoewel ook dan de vraag zal rijzen: wanneer ga je *genome editing* toepassen, en waarom ingrijpen in een embryo en niet eerder een embryo kiezen dat de aandoening niet heeft? Hoe deze vraag te beantwoorden, zal afhangen van hoe eenvoudig het zal zijn om *genome editing* toe te passen, of het daadwerkelijk veilig is, enzovoorts. Allemaal belangrijke vragen waarop in de toekomst een antwoord zal komen. Voor de huidige vraag van ouders is het geen oplossing.

Samenvattend: kritiek op de alternatieven

Bij alle alternatieven zijn de nodige (ook ethische) vraagtekens te plaatsen. De laatstgenoemde zijn nog niet beschikbaar. En willen we echt ouders noodzaken om af te zien van (genetisch eigen) kinderen, donoren in te schakelen, naar het buitenland te gaan, laat staan zwangerschappen af te breken? Hierop 'ja' antwoorden vraagt naar ons oordeel wel heel veel van de ouders, dus keren we terug naar onze vraag:

Mag je ouders die een aandoening kunnen overdragen die niet volledig penetrant is en die bij het ene geslacht meer voorkomt dan wel ernstiger is dan bij het andere geslacht, in aanmerking laten komen voor geslachtskeuze middels PGD? Mogen zij voor een jongetje of een meisje kiezen om de kans op een ernstige aandoening te verkleinen?

6. Risicoreductie: kwetsbaarheid en kiezen

*Inge: 'In 20** zijn we getrouwd. De ethische commissie zei een of twee keer nee op ons verzoek om PGD.' Hans: 'Ethisch zeiden ze toen: jullie willen kinderen, maar in feite is de argumentatie: jullie hebben besloten risicoreductie te doen, maar je neemt het niet weg, je kunt het niet afkopen. Dat is in mijn woorden even de argumentatie. Je kunt het risico niet wegnemen en alleen risicoreductie is onvoldoende argumentatie om het hele PGD stuk in te gaan.'*

Hans: 'Ja het is niet zo dat we dat zomaar melden, omdat sommige mensen het niet begrijpen en zeggen joh willens en wetens dat kinderen dus blind kunnen worden wil je nog steeds kinderen. Blindheid is niet dusdanig levensbedreigend je

kunt een prima leven leiden dat kan hartstikke vrolijk en leuk zijn.’ Inge: ‘Er gebeurt nu ook heel veel qua opheffen/genezen van LHON, dus wat gaat die techniek weer brengen... Maar daarom wil je het wel gereduceerd hebben. Je wilt je kind zo goed mogelijk in de wereld zetten.’

Dorien: ‘Elke stap is telkens weer spannend. Alsof je een soort lotto speelt. Je kunt er uit liggen of niet. Dat moet je aankunnen, daar ben ik echt van overtuigd. En daarom vind ik het ook zo belangrijk dat niet iedereen het steeds maar over dat ethische stuk heeft. Ik denk dat het psychologische stuk veel belangrijker is.’

Over de ernst van de aandoeningen bestaat eigenlijk niet zoveel twijfel, zowel de werkgroep in Maastricht als de Landelijke Indicatiecommissie zien daarop toe. Daarom is erfelijke borstkanker nu al een veel voorkomende indicatie voor PGD, al wordt er geen geslachtsselectie gedaan. Soms hebben, zoals eerder gesteld, de ouders geen andere optie om de kansen voor het kind op de ziekte te beperken dan via geslachtsselectie.

In dit essay duikt het woord ‘risico’ veelvuldig op. Bij ‘reguliere’ PGD, dat wil zeggen de ziekten waarvoor nu PGD wordt uitgevoerd³¹, biedt selecteren op de mutatie en/of geslachtskeuze zekerheid op een kind zonder de erfelijke aandoening waar het kind meer kans op had door de genenpool van de ouders. Reguliere PGD sluit risico uit. Het kind zal de ziekte zelf niet krijgen, maar kan deze in sommige gevallen wel doorgeven aan het nageslacht³².

De specifieke PGD in onze vraagstelling, waarbij er eventueel embryo’s worden geplaatst van het geslacht met het geringere risico op de ziekte, is kansberekening. Je hebt geen zekerheid dat het kind op latere leeftijd de aandoening *niet* krijgt bij borstkanker en LHON. Het ‘meest gezonde’ geslacht kan de ziekte alsnog krijgen.

Kunnen ouders mogelijk leed en kwetsbaarheid van te voren rationeel in de ogen kijken en er zelf over te beslissen? Kunnen zij mogelijk verlies berekenen en zich er vast tegen wapenen?

Bij de oude Grieken verwees kwetsbaarheid naar onzekerheid en *onbepaaldheid*, naar je overleveren aan de omstandigheden: een blinde en smartelijke afhankelijkheid ten opzichte van dat wat je zou kunnen overkomen. Het idee van risico daarentegen verwijst naar *bepaaldheid* en berekenbaarheid. Je kunt penetrantie berekenen als kansberekening. Dit denken in berekeningen leidt automatisch tot vergelijken. Bij de LHON-familie: 10-50% kans, bij de BRCA-families: 3-70%.

Worden ouders dan zelf verantwoordelijk gemaakt voor soms behoorlijk lastige ethische beslissingen? Willen we een PGD-praktijk die leed toevoegt of leed helpt voorkomen? Dat is de paradox: je doet PGD om een aandoening te voorkomen en tegelijk ben je bereid haar te riskeren.

³¹ De meest voorkomende erfelijke aandoeningen waarvoor PGD toegepast wordt vindt u op <https://www.pgdnederland.nl/voor-welke-aandoeningen>.

³² Het kind kan wel ‘drager’ zijn van de aandoening waarop men selecteert. Zie de Begrippenlijst: Een drager heeft de ziekte dus **niet** maar kan deze wel doorgeven aan het nageslacht.

Het alternatief is het risico gewoon nemen. Dat doen sommige ouders ook, jezelf voortplanten is risico's nemen. Maar op zich is het naar ons oordeel ouders niet te verwijten of aan te rekenen dat zij alles willen aangrijpen om het risico te *verkleinen*, al kunnen ze het niet helemaal wegnemen. Integendeel, dat wijst erop dat zij hun verantwoordelijkheid nemen. Ze gaan samen door het hele proces van het afwegen van risico's en een gok nemen.

De natuur laten beslissen?

Ed: 'Bij de natuurlijke zwangerschappen hebben we eigenlijk heel veel geluk gehad, want toen hebben we twee mannetjes gehad, maar of zij nog drager zijn of niet dat weten we pas als zij 18 worden want dan mag je pas testen.'

Dorien: 'Tijdens mijn zwangerschap ben ik drie maanden heeeel bang geweest. Ik dacht als het een meisje is kan ik haar maar beter wel verliezen, dan blijft haar die pijn bespaard. Gijs zei wat denk je nu echt en werd heel boos en zei nee, dan gaan we haar leren dat we net zoveel van haar houden als we van jou houden. En misschien is de wetenschap tegen die tijd verder gevorderd.'

Een andere kijk op deze kwestie: mag je ouders met dezelfde kans op dezelfde aandoening verwijten dat zij *niet* kiezen voor PGD (of prenatale diagnostiek)? Nemen zij hun verantwoordelijkheid als ouders niet serieus? Het recht om je voort te planten betekent toch niet dat je kinderen bloot mag stellen aan hele nare ziekten? Deze kwestie valt buiten de reikwijdte van dit essay, evenals een aantal andere fascinerende vragen.

Maar als we ouders die *niet* kiezen voor enige vorm van prenatale diagnostiek *niet* verwijten dat zij een risico nemen, is het dan niet merkwaardig om ouders die het risico proberen te *beperken* via diagnostiek *wel* te verwijten of eventueel te beletten? Van verwijten, laat staan van dwang, dient naar ons oordeel geen sprake te zijn.³³ Zou je PGD alleen beschikbaar willen maken voor ouders die per se kinderen willen en anders via de natuurlijke weg kinderen krijgen? "Doe ons PGD of we nemen een groter risico door zelf een kind op stapel te zetten", maar niet voor ouders die als ze geen PGD zouden krijgen zouden afzien van kinderen? Nee, denken wij. Dat levert allerlei praktische en morele vragen op. Ouders zouden dan uiteraard zeggen, of ze dat nu menen of niet, dat ze anders op natuurlijke wijze kinderen zouden krijgen. Het lijkt alsof zij de professionals chanteren, bijna moeten chanteren, en dat is een beeld dat wij niet willen oproepen. Bovendien kun je het niet eens controleren. Het geeft ook de boodschap af dat het mogelijk wel beter is om dan geen

³³ Er zijn teveel verschillende redenen waarom mensen zulke mogelijkheden niet kiezen. Soms omdat zij van mening zijn dat je als ouders juist hoort te aanvaarden wat het lot je geeft, een kind met een ziekte of soms geen kinderen. Soms omdat zij in omstandigheden verkeren waarin bijvoorbeeld het veranderen van leefstijl hen niet lukt. (Van der Zee 2013) Daar behoren professionals en overheden dan wel te proberen goede condities te scheppen en de ouders daarin te faciliteren, maar dwang lijkt beslist een stap, een aantal stappen, te ver. Goede counseling, de vragen met de ouders doordenken, is uiteraard cruciaal.

kinderen te krijgen. “Omdat jullie zo nodig eigen kinderen willen krijgen, kun je PGD krijgen, maar beter is het geen kinderen te krijgen.”

Uit de gesprekken die wij hebben gevoerd blijkt dat ouders deze verantwoordelijkheid heel zwaar nemen. Het Nederlandse systeem is gegrondvest op de gedachte dat uiteindelijk de beslissing bij de (zwangere) vrouw en haar partner ligt. Daar moeten we niet aan tornen.

Verantwoordelijkheid van de onderzoekers

We spraken hierboven over de verantwoordelijkheid van de ouders. Ook de verantwoordelijkheid van de onderzoekers roept ethische vragen op. Immers, zij werken mee aan het tot stand komen van een zwangerschap van een kind dat in bepaalde gevallen nog steeds een kans heeft op een ernstige ziekte, een mogelijk minder grote kans dan wanneer er geen PGD zou plaatsvinden, maar toch nog een kans. Ook zij moeten dit met hun geweten kunnen verenigen en in die zin is de situatie anders dan in het geval de mogelijkheid bestaat om een gezond embryo terug te plaatsen. Als er helemaal geen PGD beschikbaar is voor deze ouders dan doe je hen tekort in hun streven in ieder geval het risico *kleiner* te maken dan het met ‘natuurlijke’ voortplanting zou zijn. Zij moeten dan de moeilijke weg van prenatale diagnostiek en een eventuele abortus kiezen. Een argument dat je overigens ook niet mag oprekken want dan zou je bij wijze van spreken altijd gehouden zijn om PGD aan te bieden als ouders dat vragen. Een voorwaarde kan zijn dat in ieder geval altijd eerst geprobeerd moet worden een embryo te plaatsen dat niet de mutatie heeft. Ook als dat een extra IVF-PGD-behandeling vergt, bijvoorbeeld omdat er bij de eerste behandeling wel embryo's zijn met de geringere kans? Dat hangt af van de omstandigheden van het ouderpaar. Als zij al een heel traject hebben doorstaan waarin zwangerschappen zijn afgebroken en het bijvoorbeeld heel moeilijk is voldoende embryo's tot stand te brengen, dan is de situatie anders dan indien die mogelijkheden nog wel aanwezig zijn. In de situatie van LHON zijn alle embryo's aangedaan.³⁴

Er kan en zal uiteraard geen sprake mogen zijn van een “u vraagt wij draaien” situatie.

Het argument van PGD-exceptionalisme

Dit brengt ons bij het argument van het PGD-exceptionalisme dat met name wordt aangevoerd door De Wert en Dondorp (De Wert e.a. 2013). Het komt er op neer dat de eisen aan PGD veel hoger zijn dan die men aan andere technologieën stelt.³⁵ Zo spreken zij zich kritisch uit over de Evaluatie van de Regeling PGD: “Het rapport benadrukt verder de ‘dramatiek van keuzes rondom pgd’. Pgd confronteert hulpvragers met existentiële vragen.

³⁴ Vergelijkbare vragen, maar niet helemaal dezelfde, gelden in het geval van weinig geschikte embryo's voor implantatie bij aandoeningen waarbij een embryo teruggeplaatst zou kunnen worden dat weliswaar de mutatie heeft en deze dus ook aan zijn of haar nageslacht kan doorgeven, maar zelf de ziekte **niet** zal krijgen, denk hierbij aan hemofilie A en Duchenne.

³⁵ “The restrictive view would, secondly, express a debatable ‘PGD-exceptionalism’: why impose such a restrictive framework on PGD while prenatal testing, for example for Down syndrome (the most common indication for prenatal testing), is widely considered to be morally justified, even though Down syndrome has a highly variable expression and the dominant ethical view is that a fetus has a higher moral status than a preimplantation embryo?” (De Wert e.a. 2014)

Voortplanting is voor hen onvermijdelijk verbonden met ziekte en gezondheid: met de kans dat hun kind een ernstige ziekte zal krijgen, soms ook met hun eigen kwetsbare gezondheid en met de impact op hun familie van een ziekte die vaak al van generatie op generatie wordt doorgegeven. *Dat is allemaal waar en belangrijk – maar niet specifiek voor pgd.* (cursivering van ons) Voor wensouders met dit soort genetische risico's is *iedere* reproductieve optie beladen met deze 'dramatiek van keuzes'. Dat geldt niet alleen voor PGD, maar ook voor prenatale diagnostiek (pd). Waarom kan een zorgvuldige besluitvorming daar wel aan de klinisch-geneticus en de arts-patiëntrelatie worden overgelaten? Op die vraag geeft het rapport geen antwoord. Wel legt het sterk de nadruk op de beschermwaardigheid van menselijke embryo's. De regeling moet zorgen dat er bij PGD niet verspillend met embryo's wordt omgegaan, en dat kan kennelijk niet, of althans niet volledig, aan de praktijk worden overgelaten. Dan blijft opmerkelijk dat dat blijkbaar wel kan bij PND en de daaraan inherente abortus van 'aangedane' foetussen. Terwijl die laatste, ook volgens de Embryowet, een hogere morele en juridische status toekomt dan embryo's van enkele dagen oud.

Wij constateren dat aan de regeling een impliciet 'pgd-exceptionalisme' ten grondslag ligt dat in het evaluatierapport niet als zodanig wordt opgemerkt en dat zonder nadere reflectie wordt overgenomen." (De Wert e.a. 2013) Wij citeren hen zo uitvoerig omdat we dit argument delen. Het lijkt uit te gaan van een wantrouwen dat niet gerechtvaardigd is. Wij pleiten voor vertrouwen in de overwegingen tussen arts/klinisch geneticus en paren in de behandelkamer. Al te strikte indicatielijsten kunnen contraproductief werken voor zowel arts/klinisch geneticus als wensouders.

De beslotenheid van de spreekkamer

Zoals gezegd is de PGD-praktijk nauwkeurig geregeld. Dat heeft ongetwijfeld te maken met de verantwoordelijkheid om misbruik en frivool gebruik te voorkomen met op de achtergrond de beschermwaardigheid van embryo's. Maar dit leidt tot PGD-exceptionalisme. Er wordt bij PGD veel minder overgelaten aan de beslotenheid van de spreekkamer, waarin arts, klinisch geneticus en wensouders zorgvuldig afwegen wat in hun geval de beste optie zou zijn, dan in het geval van prenatale diagnostiek. Het getuigt eigenlijk niet van veel vertrouwen in wensouders noch in professionals. De onderliggende gedachte lijkt eerder te zijn dat zij het misschien wel niet erg nauw zullen nemen met de criteria en daar zelfs de hand mee zullen lichten. Hoe reëel en hoe redelijk is dat? Enkel het feit dat ouders een IVF-behandeling ondergaan, zou toch tot nadenken moeten stemmen: dat doet men niet omdat men dat graag wil of dat een fluitje van een cent is. Integendeel. Dat is belastend en onzeker. Deze twijfel doet ook geen recht aan de toch tot op zekere hoogte individueel gekleurde visie op ernstig lijden en de verantwoordelijkheid om dat een kind niet aan te doen.

Het doel is ongetwijfeld zorgvuldigheid, maar de prijs die daarvoor wordt betaald, is mogelijk het ervaren van een gebrek aan vertrouwen. Ook bestaat het niet ondenkbeeldige gevaar

van overregulering. Het kan bovendien de paradoxale consequentie hebben dat mensen die niet in aanmerking komen voor PGD, zullen kiezen voor prenatale diagnostiek omdat zij naar alle waarschijnlijkheid zeer gemotiveerd zijn om hun kind de ziekte te besparen. Dat betekent dat zij dan mogelijk een zwangerschap zullen afbreken van een ongeborene die volgens de theorie van de toenemende beschermwaardigheid meer beschermwaardig is dan een embryo. Voor prenatale diagnostiek bestaat geen lijst met aandoeningen waarvoor wel en niet prenatale diagnostiek aangeboden wordt, geen landelijke indicatiecommissie.

Het is uiteraard niet het oogmerk van dit essay om het hele regulatoire bouwwerk rondom PGD te bekritisieren, ook is het niet onze bedoeling om een "u vraagt wij draaien" visie te bepleiten, maar we constateren wel dat deze situatie wringt. Vooral als het gaat om ouders die goed weten wat de ziekte inhoudt, kennelijk heel graag kinderen willen, bereid zijn daar een behoorlijke belastende behandeling voor te ondergaan, en ervoor zouden willen kiezen om juist niet voor de keuze van zwangerschapsafbreking geplaatst te worden. En die daarnaast hopen op professionals die bereid zijn hen daarbij te helpen.

7. Het hellende vlak en prachtige beloftes

Zoals in vele (bio-)ethische debatten wordt ook in dit verband het argument van het hellende vlak naar voren gebracht. We gaan er uitvoerig op in omdat het zo vaak wordt aangevoerd. Wij onderscheiden verschillende hellende vlakken, te weten: een onterechte oprekking en uitbreiding van de criteria waaraan PGD moet voldoen, een ongebreidelde keuze voor het gewenste geslacht, en een verdere stap richting de (grenzeloze) maakbaarheid.

Het argument van het hellende vlak prikkelt de fantasie, en zet aan tot nadenken. Het is retorisch aantrekkelijk want niemand wil natuurlijk willeloos meegesleurd worden langs de helling om in een poel van ellende en doem te belanden.

De structuur van het argument is als volgt: als je a accepteert of doet, dan moet je ook de stappen daarna van b en c accepteren, en dan beland je bij d, terwijl je d moreel verkeerd vindt en niet wilt. D is dus het eindresultaat (vaak een soort nachtmerrie) waar je niet wilt komen. Om te voorkomen dat je daar terecht komt moet je a dus niet doen.³⁶

Een paar bedenkingen vooraf: de eerlijkheid gebiedt te melden dat hellende vlak argumenten vaak heel algemeen worden gebruikt, waarbij alles zwart wordt geschilderd en er van enige nuance en grijstinten geen sprake meer is, en dat vaak tegenstanders van een technologie ermee komen. Tegenstanders die eigenlijk niet overtuigd willen worden dat je het misschien ook anders kunt zien. Zij treffen vaak mede-tegenstanders onder hun gewillig gehoor, maar die waren al dezelfde mening toegedaan dus die hoeven nu net niet overtuigd te worden.

³⁶ Er is een logische versie van het argument: het accepteren van b en c is logisch noodzakelijk want het volgt uit de concepten die worden gebruikt. En er is een empirische versie die stelt dat als je eenmaal bepaalde grenzen passeert het in de werkelijkheid zo zal gaan dat die grenzen automatisch worden opgerekt (De Beaufort 2008). Hiervan is bij deze passage gebruik gemaakt.

Als je het serieus wilt aanvoeren moet je vooral aannemelijk maken dat stap a inderdaad onvermijdelijk tot d leidt. En je moet aantonen dat d inderdaad een ongewenste situatie is. Het kan immers zijn dat men daarover van mening verschilt. De een z'n hellende vlak is soms de ander z'n droom of ideaal. Dat maakt het buitengewoon lastig.

Ook is het zo dat iets wat *in het begin* van een ontwikkeling als doemscenario geldt, na verloop van tijd heel gewoon is. Bij de eerste IVF-baby was men bevreesd voor algehele manipulatie van de voortplanting en dat mensen nooit meer op natuurlijke wijze kinderen zouden krijgen. En herinnert u zich wat er allemaal voor vreselijke dingen geschilderd waren bij het beschikbaar komen van de anticonceptiepil, zoals dat vrouwen dan zouden gaan werken en kinderen zouden gaan krijgen wanneer hen dat uitkwam, en oh gruwel, zij zouden seksuele partners gaan kiezen, soms wel meer dan een. Nu denken de meesten daar anders over en zien we de pil als een van de grote ontdekkingen van de 20^e eeuw en IVF en verwante technologieën als een mooie kans voor mensen die anders kinderloos zouden zijn gebleven.

Het is belangrijk om te benadrukken dat als tegenwicht, dus van de weeromstuit, vaak een heel optimistisch scenario wordt geschilderd, een *soort omgekeerd hellend vlak*. In de trant van: deze technologie lost al onze problemen op en leidt naar prachtige perfectie. Het risico daarvan is weer een soort blindheid voor de schaduwzijden van een technologie, ook dat is uiteraard ethisch niet verstandig, want kortzichtig. Een zonnig scenario verdient evenzogoed onderbouwing en argumentering. Wensen dat het zo zal worden, is niet genoeg.

Mag ik een jongetje alstublieft

Over het hellende vlak in verband met geslachtsselectie en het risico van een ongebreidelde keuze voor het gewenste geslacht kunnen we kort zijn. Zoals al aangegeven is, is het juist zo dat de ouders waar het hier om gaat *niet* het geslacht van het kind kiezen omdat ze een jongen of een meisje willen. Ze kiezen voor het kind met de minste kans op de mutatie, of het kind zonder de mutatie. Ouders komen niet om een geslacht vragen, maar om de ziekte uit te sluiten, of te reduceren.

Dorien: 'Als je zo bewust ouder wilt worden en heel veel verantwoordelijkheid voor de geboorte van je kind wilt dragen, dan gaat het niet om keuzes, want de keuzes zijn dan al gemaakt, je hebt namelijk BRCA. Je wilt alleen dat het je kind goed gaat. Dat is geen keuze, dat is een harts-gevoel. De discussie gaat niet over jongetjes of meisjes selecteren, maar of je kiest voor een kind zonder BRCA, je kiest voor een kind zonder borstamputatie, omdat je zelf die borstamputatie hebt gehad.'

Juist in de situaties zoals deze, is het niet zo dat mensen hun voorkeur voor een bepaald geslacht kunnen doorzetten. Integendeel.

Dat wil niet zeggen dat het debat over geslachtsselectie om redenen van voorkeur voor een jongen of een meisje gesloten is maar dit zal in een ander verband plaatsvinden, mogelijk in het kader van spermasorteertechnieken of vroege prenatale diagnostiek, zoals NIPT en een vroege echo. Als mensen per se een jongetje of een meisje willen, dan zouden zij die technieken kunnen gebruiken om vervolgens als het kind niet van het gewenste geslacht is, te kiezen voor zwangerschapsafbreking. Er is daarom wel gesuggereerd om ouders niet meer te informeren over het geslacht dan wel dit niet te onderzoeken, althans niet tot de termijn van de toelaatbaarheid van zwangerschapsafbreking verlopen is. Het voert te ver om daarop in te gaan, wij vragen ons wel af of het zo'n vaart zal lopen en of mensen gewenste zwangerschappen gaan afbreken vanwege hun voorkeur voor het geslacht van het kind. Spermasorteertechnieken zijn mogelijk een ander verhaal.

Doe mij maar een perfecte baby

Inge: 'Uiteindelijk vertel je wat meer mensen wat, maar niet heel veel, want dit is voor heel veel mensen niet te bevatten. Dat je zover gaat. Het is een ver-van-je-bed-show op de ene of andere manier. Een collega zei: 'Toch raar wat ze daar doen. Sommigen willen een kind met blauwe ogen en het moet slim zijn'. Nou dat kan je daar niet halen hoor! Het is gewoon een echt kind met nukken.'

Dorien: 'Het gaat er niet om dat we een ideaal mens creëren, maar het gaat er om dat we er voor zorgen dat we een onnodige ziekte weghalen.'

Soms wordt de algemene kritiek geuit dat PGD, net als andere technologieën op het gebied van voortplanting, ertoe zal leiden dat mensen kinderen op bestelling gaan eisen waarbij zij natuurlijk allemaal hele perfecte en zeer getalenteerde kinderen op dat wensenlijstje zetten. Een hellend vlak ook wel baby's op bestelling of *designer baby's* genoemd. Het hellende vlak van de maakbaarheid.

Afgezien van het feit dat er zeer verschillend wordt gedacht over perfectie, dat heel veel eigenschappen (nog) niet te beïnvloeden zijn, en we overigens door de keuze om ons met een bepaald persoon voort te planten ook aan een soort van selectie doen, is het zeer de vraag of dit juist bij PGD een reëel gevaar is. Vooralsnog niet. Immers de criteria om in aanmerking te komen, zijn precies omschreven, je komt niet zomaar in aanmerking. De ouders zelf worstelen ermee. Zij besluiten daarover niet lichtvaardig. En de belasting van de behandeling is, zoals gezegd, ook geen sinecure.

Paren gaan niet voor de lol naar een PGD-kliniek. Fien: 'We leken het ideale koppel, ik was ook pas 28. Alles binnen het plaatje. En toch lukt het dan niet. Ik kan me ook voorstellen dat mensen het niet doen. Het is een enorme 'hassle' en de kans van slagen is klein.'

Maar zo zou men kunnen tegenwerpen: de indicaties zijn toch wel veranderd, er kan en mag nu meer dan een aantal jaren geleden. Dat *meer* indicaties geaccepteerd zijn, betekent op zichzelf niet dat er dus *minder strenge* eisen gelden of lichtvaardig met de criteria wordt omgesprongen. Het betekent dat de interpretatie daarvan aangepast is. Een wat dat betreft belangrijke stap was de beslissing om (dragerschap voor) Huntington en erfelijke borstkanker als reden voor PGD te aanvaarden omdat dit ziekten zijn die niet op de kinderleeftijd optreden. Maar vinden we werkelijk dat de ouders en de artsen en klinisch genetici die in zulke situaties PGD kiezen en uitvoeren zich op een hellend vlak hebben begeven in de richting van onbenullige indicaties en *designer baby's*? Naar ons idee niet. Beslist niet. Het gaat – en dat is cruciaal – om het voorkomen van hele ernstige aandoeningen en de verantwoordelijkheid die ouders en professionals daarbij nemen.

Je zou het, om maar eens even de argumentatie om te draaien, ook als hellend vlak kunnen beschouwen dat men ouders beticht van het streven naar een perfect kind. Als je je best doet om zoveel mogelijk te voorkomen dat je kind een ernstige aandoening krijgt, dat je dan wordt beschuldigd van frivool of ontoelaatbaar voortplantingsgedrag.

Dorien: 'Begrijp me goed, je gaat niet voor perfect, maar wil iets doen tegen BRCA in jouw familie. Dat nooit meer. Er is geen medicijn dat alles kan oplossen je zult het moeten bevechten... PGD is voor mij als een wapen tegen deze ziekte. Je wilt je familie beschermen met alles wat mogelijk is. BRCA vrouwen willen kiezen vanuit de kracht van het leven, niet uit angst, en voor de goedheid van hun kinderen.'

CRISPR/Cas9 en *genome editing*

Maar maken we ons daarmee niet te gemakkelijk af van het hellende vlak argument? De al eerdergenoemde nieuwe technologie van CRISPR-Cas9 en *genome editing* zou deze kwestie in de toekomst meer prangend kunnen maken. Niet voor niets wordt daar (ook in de bio-ethiek) heel veel over gepubliceerd (onder meer ESHRE 2016). Immers dan zou je, als je weet waar bepaalde eigenschappen of een bepaalde aanleg zich in de genen bevinden, deze kunnen veranderen. Ook hier geldt overigens dat dit van veel eigenschappen en vermogens nog niet bekend is, of dat veel genen een rol spelen waardoor de vervangtechniek geen optie is. Voor onze kwestie zou het betekenen dat je de embryo's van de aangedane mutaties zou kunnen ontdoen en dan mogelijk meer embryo's hebt om terug te plaatsen. Nogmaals: deze techniek en de daarop gebaseerde vooruitzichten vergen ethische (en politieke) aandacht, maar het antwoord op onze vraag dient daardoor niet bepaald te worden. "Laten we dit maar niet doen want straks komt CRISPR/Cas9", is niet overtuigend. Overigens: de PGD-indicaties die men nu acceptabel acht, zijn mogelijk ook de indicaties waarvoor men straks mogelijk CRISPR/Cas9 acceptabel vindt. Dat lijkt ons niet een hellend vlak, maar een consistente redenering.

U moet wel even langs de PGD

Fien: 'Toen ik zwanger was en die bloedtest kreeg, vrij laat, toen pff nou dan voel je alles al dan sta ik niet voor mezelf in dan kan ik niet... als er echt al iets in je buik groeit dan weg laten halen dat vind ik echt wel een ander verhaal. Dat zou een argument voor PGD zijn en seksebepaling. (...).' Ed: 'Ja dat vond ik een van de moeilijkste gesprekken toen, want zij zeiden eigenlijk als jij dus weet dat je een meisje hebt dan wilden ze eigenlijk zeker weten dat je daar afscheid van nam.'

Fien: 'Ja je kon dan wachten en eerst geslachtbepaling doen, dat was het eerste ijkpunt, na zes weken of zo. Als het een meisje zou zijn en belast dan had je van te voren dus wel toestemming gegeven om dat weg te laten halen en dat dat dat was zooo...' Ed: 'Het was wel de bedoeling dat ze probeerden uit te sluiten.'

Fien: 'Het was niet verplicht, maar het was wel de bedoeling.'

Een ander hellend vlak dat niet betrekking heeft op de ouders die een perfect kind willen, is de vrees dat de overheid burgers onder druk zal zetten om ervoor te zorgen dat hun kinderen geen aandoeningen hebben, bij voorkeur via PGD. En anders via prenatale diagnostiek. In een vriendelijk scenario: omdat de overheid het beste voor heeft met de ouders en de kinderen. In een wat minder vriendelijk scenario: omdat ziekten geld kosten. Ook hier geldt eigenlijk dat als je daar bezorgd over bent, deze bezorgdheid eerder zou kunnen gelden voor prenatale diagnostiek, die nu eenmaal op veel grotere schaal plaatsvindt. Het is echter niet voor niets dat bij al die technologieën *de reproductieve autonomie* van de ouders als belangrijk principe geldt en als schild tegen teveel overheidsbemoeienis. Mensen krijgen een aanbod. Het is aan hen om dat wel of niet te accepteren. Het mag. Het hoeft niet en het moet zeker niet. Er is geen plicht om het te laten onderzoeken. Maar zo werpt men soms tegen: ook van dat aanbod gaat een zekere druk uit en je wordt er als ouder op aangekeken als je het niet doet. Vergelijkbare vragen rijzen in verband met het aanbod van prenatale diagnostiek waardoor druk op mensen zou ontstaan.

Hier is geen ander antwoord op mogelijk dan te benadrukken dat het principieel aan de ouders is en moet blijven om die keuze te maken en dat zij zoveel mogelijk in de gelegenheid gesteld moeten worden om daarover na te denken en weloverwogen te kiezen. De keuze voor noch de keuze tegen PGD of prenatale diagnostiek zou een ondoordachte, laat staan een opgedrongen of afgedwongen, keuze mogen zijn. Het lijkt ons echter niet waarschijnlijk dat dit geldt voor de indicaties waar het hier om gaat.

Discriminatie van mensen met de ziekte

Ook wordt wel gesuggereerd dat de beslissing om op ziekten x, y, z te selecteren, betekent dat mensen die aan die ziekten lijden eigenlijk te horen krijgen dat zij er beter niet hadden kunnen zijn. Dit argument blijft terugkeren in het debat, vooral over prenatale screening op

het syndroom van Down. De reactie is uiteraard: dat je het wilt voorkomen, betekent niet dat je je uitspreekt over de waarde van een leven dat iemand met ziekte x heeft. En zo wordt dat doorgaans ook niet gezien. Dit zou zeker wrang zijn omdat juist mensen die zelf de ziekte hebben, of een familielid of meerdere familieleden, doorgaans degenen zijn die via PGD en geslachtselectie de ziekte willen voorkomen. Zij zeggen uiteraard niet dat het leven van deze mensen geen waarde heeft of dat zij er beter niet hadden kunnen zijn, maar dat het een hele nare ziekte is. Het paradoxale probleem is natuurlijk juist ook dat door het risico te nemen embryo's terug te plaatsen met de kans om de ziekte te krijgen, men dat verwijt moeilijk kan maken.

In het geval van ouders die PGD overwegen, gaat het er vooral om wat zij als hun verantwoordelijkheid zien, namelijk de kinderen de ellende besparen van aandoeningen die in de familie voorkomen. Die verantwoordelijkheid komt veelal voort uit de ervaring die zij hebben met een bepaalde ziekte waar zij familieleden en misschien soms zichzelf onder hebben zien lijden en soms bezwijken.

Ed: 'Ik heb een hele hechte band met mijn zus, waardoor ik toen heb gezegd, voordat ik kinderen neem/krijg, wil ik in ieder geval weten of ik drager ben of niet. En toen was ik ook drager. En dan ga je wel heel bewust met dingen om. Omdat je het bij je zus hebt gezien. Je moeder maak je niet zo mee. Natuurlijk vind je het heel erg en je ziet dingen ook wel. Bij mijn zus heeft het meer indruk gemaakt omdat het echt in de bloei van haar leven was en ikzelf ook jong was. Toen hebben wij er heel lang over gepraat, god wat gaan we daarmee doen?'

Late-onset aandoeningen³⁷

Weer een ander hellend vlak zou kunnen zijn: maar waarom ga je op late-onset ziekten testen, moet je dan niet straks ook PGD aanvaarden voor mensen die een grote kans hebben later dementie te krijgen? PGD voor fronto-temporale dementie is in de UK al toegestaan. (HFEA 2016) De eerste stap is uiteraard gezet met de ziekte van Huntington en in die zin is bijvoorbeeld erfelijke borstkanker door BRCA mutaties niet anders³⁸. Het debat hierover is dan ook breder dan onze vraag, en speelt ook bij prenatale diagnostiek bij ouders die een late-onset aandoening in de familie hebben. Het voert te ver daarover hier uit te wijden. Maar wordt er dan gezegd: aan Huntington bijvoorbeeld kun je niks doen, maar voor borstkanker is wel een behandeling. Dat is waar maar die behandeling en de ellende daarvan is nu precies wat de ouders het kind willen besparen. Tegenvraag: is de (relatieve) late-onset een reden om dan te zeggen: in uw geval geen PGD? Dat lijkt ons niet.

³⁷ Late-onset aandoeningen treden pas later in het leven op. De ziekte van Huntington, waarvoor al een PGD indicatie is, is een voorbeeld van een late-onset ziekte: 'De eerste symptomen openbaren zich meestal tussen het 35e en 45e levensjaar, maar kunnen ook eerder of later in het leven optreden' (<http://www.huntington.nl/over-de-ziekte>).

³⁸ 'Borstkanker komt het meest voor bij vrouwen in de leeftijd van 60 tot 75 jaar. Ongeveer een kwart van de vrouwen die borstkanker krijgt, is jonger dan 50 jaar. Dat zijn er jaarlijks zo'n 3000. Tien daarvan zijn jonger dan 25 jaar' (<https://borstkanker.nl/nl/jonge-vrouwen>). Dorien: 'Erfelijke borstkanker krijg je in je jonge jaren, dat wil zeggen je kunt een tijd niet meer werken, veel therapieën, veel drama, en daarna ben je duurder in de zorg dan een ander...'

Kansen en penetrantie

Ook voor de kwestie van de penetrantie en de daarmee samenhangende kansen om een ziekte te krijgen is een hellend vlak, immers waar leg je de grens? Hoe groot moet de kans zijn? Is PGD ook aangewezen als er een hele kleine kans is op een ernstige aandoening en de ouders deze willen voorkomen? Hier is geen simpel ja of nee. De inrichting van de PGD-procedure waarbij elke situatie individueel wordt bekeken dient als bescherming, maar bij de criteria wordt duidelijk gesproken van hoog-risico. Ook omdat de behandeling belastend en kostbaar is en er nu eenmaal geen garantie is op zwangerschappen. Maar dat wil niet zeggen dat je erover uitgesproken bent. Het is interessant dat de eisen voor PGD in wezen strenger zijn dan voor prenatale diagnostiek, terwijl daar de relatieve beschermwaardigheid van de ongeborene toegenomen is in vergelijking met het eerste stadium als embryo. Maar naarmate de kansen op een aandoening kleiner zijn, is de rechtvaardiging voor PGD ook minder sterk. Immers, dan moet je je afvragen of er een redelijke verhouding is tussen de belasting en de 'baten', de proportionaliteit dus? In zulke situaties ligt prenatale diagnostiek misschien juist meer voor de hand.

Samenvattend

Onze conclusie is: de bescherming tegen elk hellend vlak is gelegen in een zorgvuldige praktijk waarin men niet over een nacht ijs gaat, wensouders noch professionals. Die zorgvuldige praktijk is er, zodat de 'vanzelfsprekende' logica achter de hellend vlak-redenering (van a krijg je b, c en uiteindelijk d) wordt tegengesproken. Er zijn uiteraard ethische kwesties waarover ook in de toekomst nog debat zal zijn, zoals late-onset aandoeningen en de verhouding tussen de criteria voor PGD en prenatale diagnostiek. Het debat hierover als afgesloten beschouwen is riskanter, denken wij, dan voortdurend alert zijn op nieuwe vragen en deze open te benaderen.

8. Een voorstel

Alles afwegende, de besproken alternatieven, verantwoordelijkheden en hellende vlak argumenten, lijkt het redelijk om de individuele ouders de mogelijkheid te geven PGD met geslachtsselectie te ondergaan in het geval van mutaties zoals die welke borstkanker en LHON veroorzaken en dus een uitzondering te maken op artikel 26 van de Embryowet.³⁹

Dorien: 'Zonder PGD was ik nooit moeder geworden, ook al is de PGD zelf niet gelukt, het heeft mij veranderd. PGD geeft hoop. En dat vind ik ook iets heel

³⁹ Op de vraag van dit essay werd trouwens in de evaluatie van de wet in 2012 al deels een antwoord gegeven: 'Aanbevolen wordt de formulering in artikel 26, tweede lid Embryowet aan te passen in die zin dat er ruimte komt voor geslachtskeuze vanwege het risico op niet- mendeliaans overervende aandoeningen met een ongelijke geslachtsincidentie' (EE 2012).

belangrijks voor de regering om te weten. Dat je van je kind al houdt voordat-ie geboren is. Als je te horen krijgt dat je een goed eitje hebt dan krijg je een hoop in je leven die niemand je kan afnemen. Dat is het enige waardoor ik het aandurfde die ene maand. Dat we niet wisten of het een jongetje of een meisje zou zijn als ik dan zwanger zou worden en al die angst, dat zou vrouwen bespaard kunnen worden als er gewoon een jongetje teruggeplaatst zou kunnen worden.'

Het motief van de ouders, het voorkomen, of zoveel mogelijk beperken, van het risico dat hun kind een ernstige ziekte krijgt, is een moreel goed motief.⁴⁰ Van geslachtsselectie om niet-medische redenen, om een voorkeur voor een zoon of een dochter, is in het geheel geen sprake, dus dat is geen argument tegen PGD in dergelijke situaties.

Zoals iedere lezer vermoedelijk, blijft ook ons de kwestie bezighouden dat wensouders bij PGD met geslachtsselectie niet kunnen uitsluiten dat zij een kind krijgen dat de mutatie toch heeft en dus ziek kan worden. De ouders kiezen voor de geringere kans, maar ze nemen een risico. En professionals werken daaraan mee. Dat is en blijft een dilemma. Maar wat is het alternatief? Ouders zouden ook kunnen kiezen om te zien wat er gebeurt bij een natuurlijke zwangerschap - en sommige ouders doen dat ook - en ze zouden ook prenatale diagnostiek kunnen kiezen - en sommige doen dat ook - waarbij overigens ook nog steeds sprake kan zijn van beperken van het risico en niet van uitsluiten. Maar anderen hebben een grote voorkeur voor PGD.

De ouders moeten leven met het gevolg van hun keuze. De ouders en de afgewogen besluitvorming van de professionals in de kliniek serieus nemen lijkt te getuigen van de beste zorg. Vertrouwen in de praktische wijsheid en prudentia in de kliniek siert een fatsoenlijke maatschappij. Het is een heikel onderwerp dat niet helemaal dichtgetimmerd kan worden door de wet: een uitzondering, onder strikte voorwaarden, met respect voor de kliniek en zonder vernedering en afwijzing van ouders die zo verantwoordelijk omgaan met hun diepe existentiële verlangen en die geen wantrouwen maar respect verdienen van de samenleving, zou dan ook gerechtvaardigd zijn.

Dankwoord

Onze dank gaat uit naar de ouders die hun verhaal hebben willen vertellen, naar de professionals die ons geïnformeerd hebben over de praktijk en hun zorgen en visie hebben gedeeld, en naar de collegae die bereid waren ontwerp teksten van commentaar te voorzien.

⁴⁰ "The applicants' primary wish may be for a child. If, unfortunately, they cannot have a healthy child, they may also be happy with and be good parents for a child with (a high risk of developing) the disease they at first intended to avoid" (De Wert e.a. 2014).

Literatuur

Beaufort, I. de (2008). Het hellende vlak argument van doemdenkers, tegenstanders en redenaars? In: Beaufort I de e.a. *De Kwestie. Praktijkboek ethiek voor de gezondheidszorg*. Den Haag: Lemma. pp 32-36.

Beaufort, I. de (2004). Prins Harry, de cuculus canorus, behangers of Franse zangers – over de wens genetisch eigen kinderen te krijgen. *Filosofie en Praktijk* 2004, 25 (1):5-13.

Bredenoord, A. (2010). Proefschrift Universiteit Maastricht. *Ethics at the interface of reproductive medicine and genetic technology: the case of mitochondrial disorders*. Ridderkerk: Ridderprint BV.

Derks-Smeets, I.A.P. e.a. (2014). Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. In: *Human Reproduction*, Vol.29, No.5 pp. 1103–1112, 2014.

Deutscher Ethikrat (2012). *Preimplantation genetic diagnosis. Opinion*. Berlin: Deutscher Ethikrat.

Dondorp, Wybo en Guido de Wert (2012). *Reageerbuisdebat. Over de maakbaarheid van de voortplanting*. Den Haag: ZonMW.

Dondorp, W. e.a. (2013). ESHRE Task Force on Ethics and Law 20: sex selection for non-medical reasons. In: *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–7, 2013. Doi:10.1093/humrep/det109

Dondorp, W. e.a. (2014). ESHRE Task Force on Ethics and Law 21: Genetic screening of gamete donors: ethical issues. In: *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–7, 2014. Doi:10.1093/humrep/deu111

Dondorp e.a. (2016). Geslachtskeuze om medische redenen. Pleidooi voor (verdere) herziening van artikel 26 lid 2 Embryowet. In: *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 2016 (40) 1. Doi:10.5553/TvGR/016508742016040001003

Embryowet (EW 2013: geldend van 27-09-2013 t/m heden):
<http://wetten.overheid.nl/BWBR0013797/2013-09-27>

Evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting (EE 2012):
<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2012/09/03/evaluatie-embryowet-en-wet-donorgegevens-kunstmatige-bevruchting>

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

Gezondheidsraad (1995). *Geslachtskeuze om niet-medische redenen*. Den Haag.

Harris, John (2007). *Enhancing Evolution. The Ethical Case for Making Better People*. Princeton, Oxford: Princeton University Press.

Heijne, Bas (2015). *Kleine filosofie van de volmaakte mens. Een persoonlijke bloemlezing*. Amsterdam: Prometheus.

Hens, Kristien e.a. (2013). Dynamics and ethics of comprehensive preimplantation genetic testing: a review of the challenges. In: *Human Reproduction Update*, Vol. 19, No.4, pp. 366-375.

Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA 2016) PGD conditions licensed by the HFEA. Geraadpleegd in november 2016: <http://guide.hfea.gov.uk/pgd/>

Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA, revised July 2016). *Code of Practice*. http://www.hfea.gov.uk/docs/CoP_2016_Final.pdf

Lucassen, Anneke (2014). *From mutation to relation - The challenges of personalised medicine in the genomic age*. Public lecture as professor holding the Johanna H Bijtel Chair. Groningen.

Mul de, Jos (tweede druk 2007). *De domesticatie van het noodlot*. Kampen: Klement.

Nationaal Informatiecentrum Erfelijkheid: <http://www.erfelijkheid.nl>

NRC (30 september 2016). 'Worden er straks alleen nog perfecte baby's geboren?' <https://www.nrc.nl/nieuws/2016/09/30/knip-plak-crispr-en-bruine-ogen-zijn-blauw-4538594-a1524213>

NRC (21 oktober 2016). 'Ziekten uitbannen moet kunnen'. <https://www.nrc.nl/nieuws/2016/10/21/ziekten-uitbannen-moet-kunnen-4856226-a1527865>

PGD Nederland: <https://www.pgdnederland.nl/wat-pgd>

Ploem, M.C. e.a. (2014). De Embryowet opnieuw geëvalueerd, *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*, 3, 2014, pp. 178-191.

Regeling preïmplantatie genetische diagnostiek (Regeling PGD: geldend van 05-03-2009 t/m 05-04-2013). Regeling van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 16 februari 2009, nr. CZ-TSZ-2912089, houdende regels ten aanzien van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD): <http://wetten.overheid.nl/BWBR0025355/2009-03-05>

Regeling preïmplantatie genetische diagnostiek (Regeling PGD: geldend van 06-04-2013 t/m heden). Regeling van de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 16 februari 2009, nr. CZ-TSZ-2912089, houdende regels ten aanzien van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD): <http://wetten.overheid.nl/BWBR0025355/2013-04-06>

Verbeek, Peter-Paul (2014). *Op de vleugels van Icarus. Hoe techniek en moraal met elkaar meebewegen*. Rotterdam: Lemniscaat.

Volkskrant (15 oktober 2016). 'En de mens schiep de mens.' Sir Edmund, pp. 8-13.

Wert, G. de e.a. (2014). ESHRE Task Force on Ethics and Law22: Preimplantation Genetic Diagnosis. In: *Human Reproduction*: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/13/humrep.deu132>.
Doi: 10.1093/humrep/deu132

Wert, G. de en Dondorp, W. (15 maart 2013). Embryoselectie slordig geëvalueerd. In: *Medisch Contact*.
<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/Embryoselectie-slordig-gevalueerd.htm>

Zee, B van der (2013). *Preconception care: Concepts and Perceptions*. Optima Grafische Communicatie BV.

Bijlage 1

Een voorstel in stappen voor IVF-PGD bij BRCA 1/2

Deze uitwerking geldt alleen voor BRCA 1/2, bij LHON dient direct overlegd te worden om op geslacht te selecteren, dit is op dit moment immers de enige keuze om minder kans op de ziekte te krijgen.

Als PGD voor geslachtsselectie voor niet X-gebonden en onvolledig penetrante aandoeningen geaccepteerd zou worden, dan is de volgende vraag hoe dit in de praktijk zou werken. In het volgende stappenplan illustreren wij een manier van uitvoer.

Stap 1

Net als binnen het huidige PGD systeem dient een ouderpaar doorgestuurd te worden naar de klinisch geneticus van het MUMC+ om in aanmerking te komen voor PGD. Het ouderpaar krijgt intensieve begeleiding. Bovendien vindt er binnen de PGD commissie een ethisch beraad plaats over het al dan niet accepteren van toepassing van PGD (met geslachtsselectie) in dit specifieke geval.

Stap 2

De ouders krijgen te horen dat ze daadwerkelijk in aanmerking komen voor PGD met een mogelijkheid tot geslachtsselectie daarbij. Met een nieuwe techniek kan bij BRCA zowel naar de mutatie, als naar het geslacht gekeken worden. Het proces van IVF-PGD kan ingegaan worden. De klinisch geneticus zal met de ouders bespreken of zij het een optie zouden vinden om uiteindelijk, als er geen embryo is zonder de mutatie, te selecteren op een mannelijk embryo dat de mutatie wel heeft. Als de ouders akkoord gaan zullen de mannelijke embryo's met de mutatie ingevroren worden. De embryo's zonder de mutatie hebben nog altijd de voorkeur. Pas als er geen embryo's zijn zonder de mutatie, dan wordt er ook naar mannelijke embryo's gekeken die wel de mutatie hebben. Mochten de ouders hier geen bezwaar tegen hebben, dan kunnen ze verder naar stap 3. Vinden ze het geen goed idee om op een embryo van het mannelijk geslacht met de mutatie te selecteren dan zullen alleen embryo's die geen mutatie bezitten teruggeplaatst worden. Hiermee verkleinen de ouders wel de kans op een succesvolle IVF-behandeling.

Stap 3

De ouders zijn inmiddels geïnformeerd over de optie tot geslachtsselectie en als we bij deze stap aangekomen zijn, hebben de ouders ook gekozen voor de mogelijkheid tot geslachtsselectie.

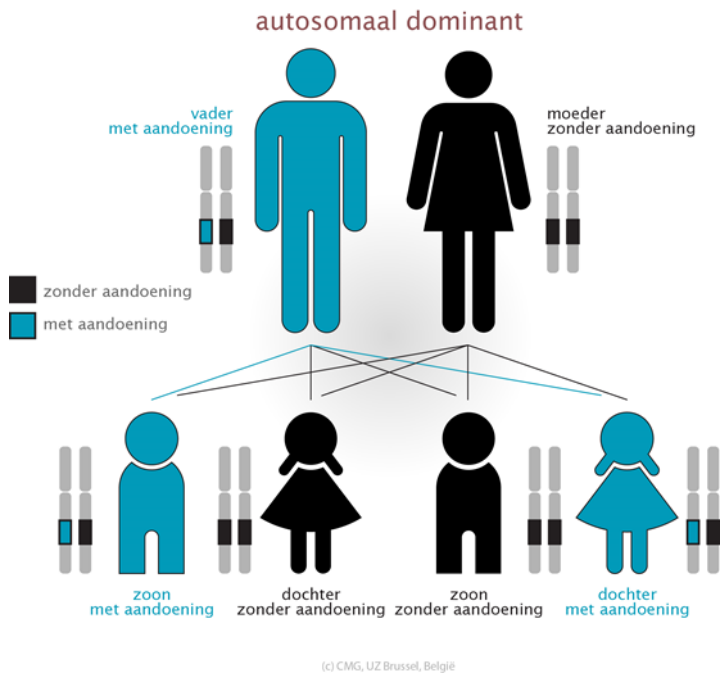
Tijdens de IVF-PGD-behandeling zullen zowel embryo's zonder de mutatie als mannelijke embryo's met de mutatie geselecteerd worden. De mannelijke embryo's met de mutatie zullen ingevroren worden omdat die misschien niet nodig zijn. De eerste voorkeur gaat uit naar embryo's die de mutatie niet hebben. Men zal proberen deze terug te plaatsen om een

succesvolle zwangerschap teweeg te brengen. Mocht er geen succesvolle zwangerschap zijn ontstaan na het maximale aantal IVF-PGD-pogingen, dan kunnen, als laatste poging, de ingevroren mannelijke embryo's met de mutatie teruggeplaatst worden.

Dit stappenplan laat zien dat er alleen in 'laatste instantie' gebruikt zal worden van selectie op geslacht. Dit betekent dat er eerst meerdere IVF-pogingen moeten zijn doorlopen, voordat geslachtskeuze overwogen wordt. Hierbij is het aan de artsen en patiënten in de spreekkamer om te bepalen wat redelijk is. Het belangrijkste is steeds om een gezond embryo terug te plaatsen. Pas als dit niet lukt door mislukte zwangerschappen of een gebrek aan gezonde embryo's, wordt er overgegaan op het terugplaatsen van het embryo van het minst aangedane geslacht. Dit stappenplan geldt niet voor LHON omdat daar per definitie geselecteerd wordt op geslacht om risicoreductie te maximaliseren. Immers, het mitochondriaal DNA kan nog niet zomaar vervangen worden.

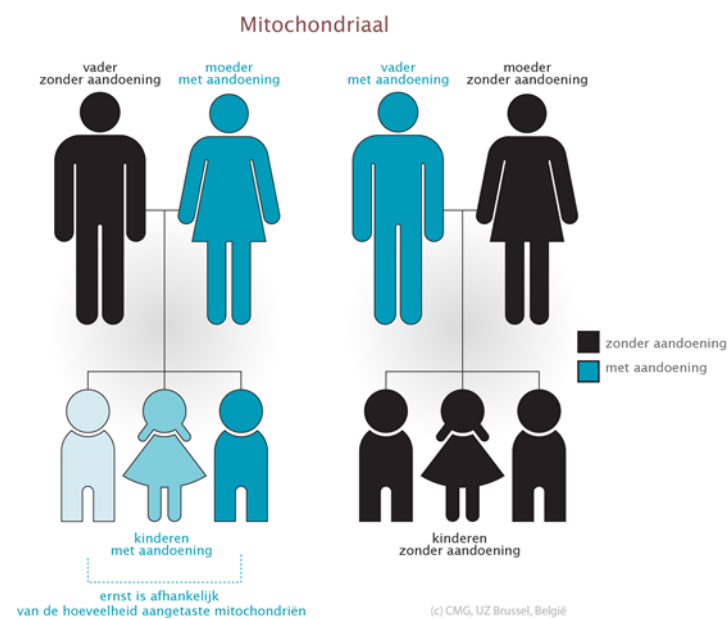
Bijlage 2 Overervingspatronen uitgelegd

Waar in onderstaande afbeeldingen '(met) aandoening' staat, kan men ook 'aangedaan gen' lezen.



Afbeelding 1.

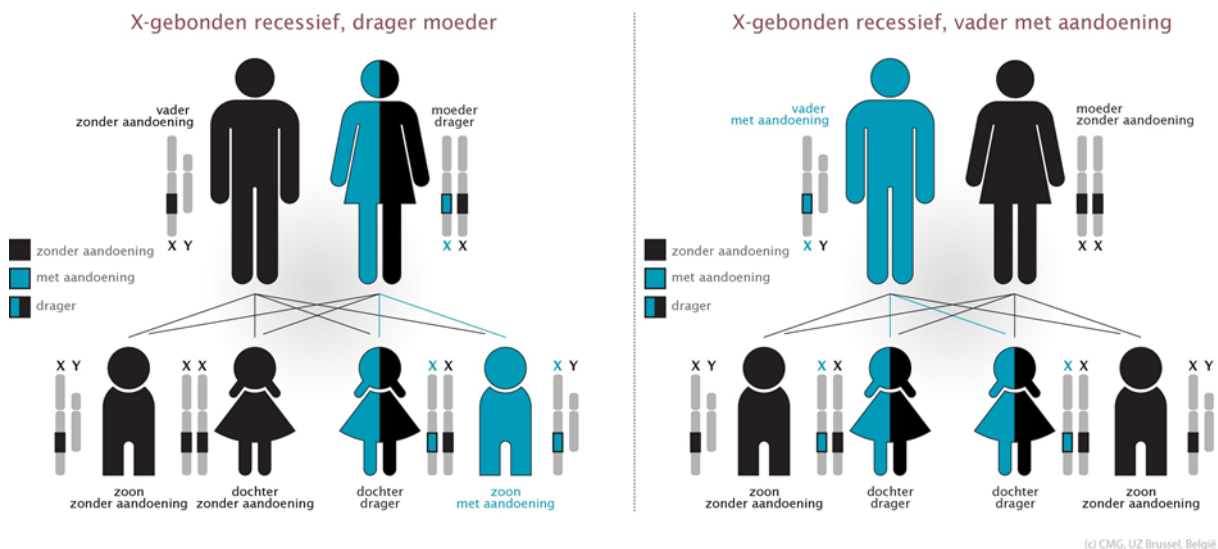
Voorbeeld van een autosomaal dominant overervingspatroon, denk aan borstkanker (mutatie in BRCA 1/2). Bij 1 aangedane ouder is er 50% kans dat een kind het aangedane gen krijgt.



ernst is afhankelijk van de hoeveelheid aangetaste mitochondriën

Afbeelding 2.

Voorbeeld van een mitochondriaal overervingspatroon. Zoals aangegeven is er altijd sprake van overerving van maternale mitochondriën. De ernst van de aandoening hangt in dit plaatje af van het aantal aangedane mitochondriën. Bij LHON gaat dit bijna nooit op en hebben alle kinderen van hetzelfde geslacht evenveel kans op de uiting van de aandoening (meisjes 10%, jongentjes 50%)



Afbeelding 3.

Voorbeeld van X-gebonden recessieve overervingspatronen. De kans op de ziekte/dragerschap is afhankelijk van de ouder die de ziekte overdraagt. Voorbeelden van X-gebonden recessieve ziekten zijn hemofilie A/B en Duchenne/Becker spierdystrofie.

Bij elk plaatje geldt dat het overervingspatroon van de kinderen weer afgekeken kan worden van de plaatjes. Neem borstkanker. Als de dochter de aandoening heeft, dan heeft die wederom 50% kans om de aandoening door te geven aan de volgende generatie. Neem hemofilie A/B, als de zoon de aandoening heeft dan zullen er alleen vrouwelijke dragers en gezonde jongens geboren worden.

http://www.brusselgenetics.be/media/images/illustraties/ill-11_nl_orig.jpg (afbeelding 1)

http://www.brusselgenetics.be/media/images/illustraties/ill_mitochondriaal_nl_orig.jpg (afbeelding 2)

http://brusselgenetics.be/media/images/illustraties/ill-13_nl_orig.jpg (afbeelding 3)

Bijlage 3

Spermasorteertechnieken

Kort samengevat: er zijn op dit moment verschillende spermasorteertechnieken. De bekendste en meest gebruikte is de Ericsson methode. Deze methode maakt gebruik van scheiding op basis van zwemsnelheid van de zaadcel. Het idee is dat zaadcellen die een Y-chromosoom (mannelijk) bij zich dragen sneller zwemmen dan de zaadcellen die een X-chromosoom bij zich dragen. De zaadcellen zwemmen door een eiwit (albumine) dat in

steeds dikkere laagjes ligt. De snelle zwemmers zullen het meest ver komen binnen een bepaalde tijdslimiet. Als men een jongen wil, zal er uit het onderste laagje zaadcellen geselecteerd worden (de snellere zwemmers). Wil men een meisje, dan selecteert men op het bovenste laagje zaadcellen (de langzame zwemmers). Succesratio's verschillen tussen de 70% (bij meisjes) en 85% (bij jongens). Interessant is dat deze methode al heel lang, sinds midden 1970, bestaat. Het laatste 'gedegen' onderzoek dateert echter uit 2002, met Ericsson zelf als mede-auteur.

In de tussentijd is er een nieuwe techniek ontwikkeld (MicroSort) met een succesratio tussen de 85% (bij jongens) en 95% (bij meisjes) (Karabinus et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2014, 12:106 Hyperlink: <http://www.rbej.com/content/12/1/106>). MicroSort maakt gebruik van een kleurstof die het DNA aankleurt. Omdat het X-chromosoom meer DNA bevat dan het Y-chromosoom kan men op basis van de soort aankleuring zien welk geslachtschromosoom de spermacel bij zich draagt. Hierdoor kan men het gewenste geslacht kiezen door te selecteren op een spermacel met een X-chromosoom (meisje) of een Y-chromosoom (jongen). Deze methode is echter niet goedgekeurd door de FDA en wordt daardoor tot nu toe alleen toegepast in Mexico, Zwitserland en Cyprus. PGD heeft nog altijd de hoogste ratio van succesvolle geslachtsselectie met bijna 100%.

Wij kunnen de risico's en nadelen van deze technologieën niet beoordelen. Mogelijk zullen zij in de toekomst een grotere rol gaan spelen dan thans het geval lijkt te zijn.

Bijlage 4

Vervanging mitochondriaal DNA

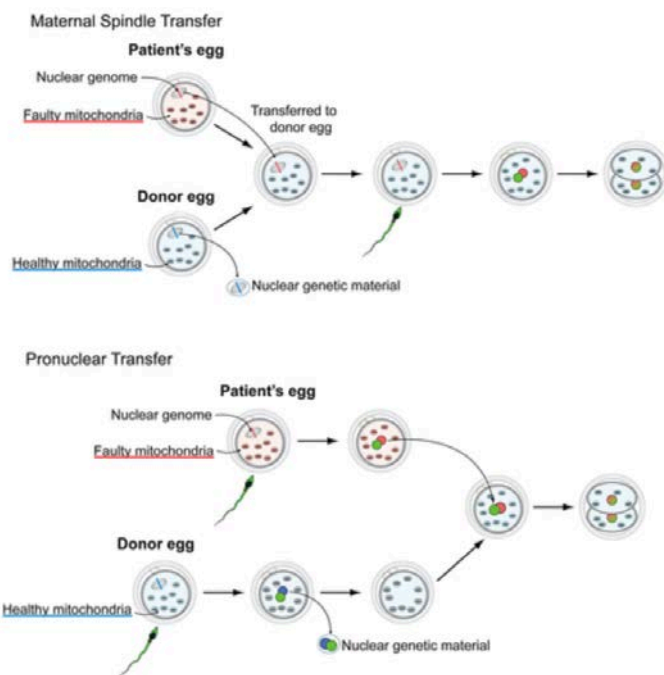
In de toekomst zullen er waarschijnlijk verschillende manieren zijn om het mitochondriale DNA te vervangen. Bij de eerste mogelijkheid (zie afbeelding) verwijdert men het kern DNA van de donor uit haar eikel en plaatst het kern DNA van de 'echte' moeder in de eikel van de donor. Hierdoor ontstaat dus een eikel met mitochondriaal DNA van de donor en kern DNA van de echte moeder. Na dit proces vindt de bevruchting met de zaadcel van de vader plaats. Zo ontstaat er een samensmelting van vaders kern DNA en moeders kern DNA. Het mitochondriale DNA bevindt zich dus buiten de kern en is van de donor.

Een tweede mogelijkheid (zie afbeelding) is directe bevruchting met daarbij hulp van een donor eikel. Via dit proces worden er twee cellen volledig bevrucht. Hiervan bevat de ene cel al het erfelijk materiaal (inclusief mitochondriaal DNA) van zowel de échte moeder als de vader. De andere cel bevat het erfelijke materiaal (inclusief mitochondriaal DNA) van de donor en dat van de vader. Het DNA dat in de kern zit van deze laatste cel (de cel van de donor en de vader) wordt verwijderd. Het DNA dat in de kern van de eerste cel zit (de cel van de échte moeder en de vader) wordt 'verwijderd' en daarna aan de donor eikel toegevoegd. Hierdoor bevat de donor eikel het DNA uit de kern van de échte ouders terwijl

het mitochondriaal DNA nog van de donor zelf is. Dit betekent dat het 'aangedane' mitochondriale DNA van de échte moeder niet doorgegeven kan worden aan de volgende generatie.

<http://bmb.oxfordjournals.org/content/115/1/173.full>

Het kern DNA bevat alle genetische informatie van de mens, het mitochondriale DNA bevat voornamelijk DNA dat betrokken is bij de energievoorziening van het lichaam. Het kern DNA bevindt zich, zoals het woord al zegt, in de celkern. Het mitochondriale DNA bevindt zich buiten de celkern, maar wel in de cel.



Afbeelding

Manieren om mitochondriaal DNA van de biologische moeder te laten vervangen door mitochondriaal DNA van een donor.

<http://bmb.oxfordjournals.org/content/115/1/173/F1.expansion.html>

Bijlage 5

De Hinxtion groep

De Hinxtion groep, een groep van onderzoekers, artsen en ethici die zich uitspraken over ingrijpen in geslachtscellen, kwam in 2015 met het volgende: Er is nog te weinig kennis om een gedegen mening te geven over genetische veranderingen voor reproductieve doeleinden. Echter - en daar hebben ze consensus over - als er aan voldoende veiligheidsmaatregelen en overheidsregulering aanwezig is en als de werkzaamheid daadwerkelijk is bewezen, dan is men het erover eens dat deze genetische mogelijkheden gebruikt moeten worden. Voorbeelden van maatregelen/discussies:

- De uitvoering moet door daadwerkelijke professionals gebeuren.
- Er moet een uitgebreid (inter-)nationaal debat gevoerd worden om besluiten te kunnen maken.
- Belangrijke ethische vragen gaan over rechtvaardigheid en gelijkheid: voor wie is deze techniek uiteindelijk? Wie kan er gebruik van gaan maken?
- Waar ligt de grens? Ernstige aandoeningen? Preventie? 'Reproductieve autonomie'?

Onderzoek dient zeer zorgvuldig te worden uitgevoerd, beginnend in trials. Bovendien moet de gezondheid van de deelnemers in de gaten gehouden worden middels follow-ups.

Het standpunt van de Hinxton groep:

http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf⁴¹

Bijlage 6

De casus van autisme

Naast LHON en BRCA zijn er nog andere ziekten die vragen oproepen over de mogelijkheid tot geslachtsselectie omdat er ook hier sprake is van ongelijke geslachtsincidentie. Zo een aandoening is autisme. Is dit bij uitstek het voorbeeld van een hellend vlak? In Engeland heeft de HFEA zeker twee maal een verzoek op geslachtsselectie bij autisme afgewezen (<http://guide.hfea.gov.uk/guide/ShowPDF.aspx?ID=5011>, <http://guide.hfea.gov.uk/guide/ShowPDF.aspx?ID=5518>) terwijl geslachtsselectie bij autisme in Australië al eens is goedgekeurd. (<http://www.forbes.com/sites/emilywillingham/2013/10/21/embryo-sex-selection-to-select-against-autism/#6070f26514bb>)

Ook onze minister heeft zich over deze kwestie gebogen en in 2012, in reactie op de tweede evaluatie van de Embryowet, het volgende gezegd: "Voor autisme staat niet zonder meer vast dat sprake is van een ongelijke geslachtsincidentie. Er zijn nog vele onzekere en variabele factoren die hierbij een rol kunnen spelen. De wet op dit moment aanpassen, terwijl nog zoveel onduidelijk is, zou het leidende principe van gelijke behandeling te veel geweld aandoen. Ik zal het advies daarom op dit moment niet opvolgen." doi: 10.5553/Tijdschrift voor Gezondheidsrecht/016508742016040001003 - Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2016 (40) 1 Hyperlink: http://www.bjutijdschriften.nl/tijdschrift/TvGR/2016/1/TvGR_0165-0874_2016_040_001_003)

Uit bovenstaande blijkt dat de minister nog ruimte laat bij de vraag over autisme. De zorgen die hier worden geuit gaan slechts over de aannemelijkheid dat autisme een ongelijke

⁴¹ "While there was consensus about the above statements, there were nonetheless a set of issues with which we felt it was important to engage, but on which we could not agree. These include a small number of uses of human embryos in research and, while all participants were willing to consider the prospect of using the methods for clinical reproductive purposes, we could not come to a consensus on the specific uses that might be acceptable, as we could not agree, in absence of the details, whether any specific case was sufficiently compelling to warrant the use of this technology."

geslachtsincidentie heeft. Er wordt niet gerept over de uiteindelijke mogelijkheid voor geslachtsselectie. Is dat een opening om aandoeningen als autisme te accepteren mits er duidelijk is aangetoond dat er sprake is van een ongelijke geslachtsincidentie?

De toenmalige bewindspersoon had haar eigen constatering over het verschil in incidentie per geslacht. Uit onderstaande tabel blijkt echter dat er wel degelijk sprake is van een verschil in incidentie per geslacht.

Table II. Recurrence risk for autism according to the sex of the child and reduction in risk provided by gender selection.

| | Risk without gender selection (%) | Relative risk (Male:Female) | Risk for male child ^a (%) | Risk for female child ^b (%) | Reduction in risk by gender selection (%) |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Population risk | 0.1 | 4:1 | 0.16 | 0.04 | 0.06 |
| One affected child | 5 | 4:1 | 8 | 2 | 3 |
| Two affected children | 25 | 4:1 | 40 | 10 | 15 |

^aIf ratio of Male:Female = m:f, male-specific risk = population risk \times $2m/m + f$.

^bIf ratio of Male:Female = m:f, female-specific risk = population risk \times $2f/m + f$.

Amor e.a. 2008 PGD gender selection for non-Mendelian disorders with unequal sex incidence. *Human Reproduction* Vol.23, No.4 pp. 729–734, 2008 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222917>)

Het is belangrijk om te benadrukken dat ook bij aandoeningen als autisme persoonlijke verhalen een grote rol spelen. Het zijn de mensen die meerdere familieleden met autisme hebben die de PGD-behandeling aan zullen vragen. Zij hebben de aandoening van dichtbij meegemaakt. Zij hebben gezien wat voor invloed deze heeft op het familieleven, maar ook het sociale leven, zowel van hen als van hun aangedane zoon of dochter. Zij hebben het van dichtbij meegemaakt. En dat maakt een oordeel van ‘buiten’ moeilijk.

Het probleem bij autisme is echter dat er alleen op geslacht kan worden gekozen. Er zijn immers geen genen die men kan onderzoeken omdat vooralsnog niet bekend is of er überhaupt sprake is van een genetische component en als dat zo zou zijn, waar deze zich dan op het DNA bevindt.

Autisme is overigens ook een nog niet helder gedefinieerde aandoening. De DSM 5 zegt genoeg over deze aandoening, maar dat gaat over het diagnosticeren in de kliniek. Welke rol genetische factoren spelen, is volstrekt onbekend. Sterker nog: óf de aandoening zich genetisch ontwikkelt, is nog maar zeer de vraag (Verhoeff, B. (2015). *Autism's anatomy: A dissection of the structure and development of a psychiatric concept* [Groningen]:

University of Groningen ([http://www.rug.nl/research/portal/en/publications/autisms-anatomy\(02e930e0-511c-4a39-94e8-f3a05494d9dd\).html](http://www.rug.nl/research/portal/en/publications/autisms-anatomy(02e930e0-511c-4a39-94e8-f3a05494d9dd).html)). PGD voor gezinnen waarin autisme voorkomt, zou tot veel vragen leiden. Immers, hoe weten we of er bij een natuurlijke voortplanting daadwerkelijk een aangedaan kind uit zal voortkomen?

De vraag wanneer men voor autisme bij de klinisch geneticus mag aankloppen voor PGD is dan ook onduidelijk. Het risico is verhoogd, maar individueel *verhoogd* is niet hetzelfde als individueel *hoog* risico. Er is geen duidelijk antwoord op eerdergenoemde onzekerheden waardoor de zorg voor een hellend vlak hier op zijn plaats zou zijn. Immers waarom niet op een jongen selecteren omdat die aangetoond technisch vaardiger zijn? Met een technische achtergrond kom je tegenwoordig immers verder dan met de taligheid van meisjes.

Hoe autisme exact ontstaat en waarom de aandoening zich zodanig variabel uit, weet men niet. Hoe ernstig de aandoening zal zijn bij een (volgend) kind met autisme is al helemaal niet te voorspellen. Al deze voorgaande onduidelijkheden maken een aandoening als autisme niet geschikt voor PGD omdat ook bij dit soort aandoeningen aan de PGD-voorwaarden moet worden voldaan. Namelijk dat er een *individueel hoog risico* is en dat de aandoening *genetisch* is vast te stellen.

Over de auteurs

Inez de Beaufort is hoogleraar gezondheidsethiek aan het ErasmusMC Rotterdam.

Marieke Potma is freelance filosoof en zorgethisch onderzoeker. Zij behaalde haar Bachelor Wijsbegeerte aan de Universiteit van Amsterdam en haar Master Zorgethiek en Beleid (cum laude) aan de Universiteit voor Humanistiek in Utrecht. Marieke schreef haar scriptie over kwetsbaarheid: *Kwetsbaarheid en kwetsbaar burgerschap in de Franse zorgethiek. A la recherche de la voix vulnérable*. Ze schrijft voor de website <http://www.ethicsofcare.org/> en werkt in de palliatieve zorg.

Ernest van Veen is derdejaars Bachelorstudent Geneeskunde aan het ErasmusMC en heeft een minor Medische Ethiek en Filosofie gedaan.