



De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Ons kenmerk
PG/E-2848071

Inlichtingen bij

Doorkiesnummer

Den Haag
26 mei 2008

Onderwerp
Standpunt preïmplantatie genetische
diagnostiek

Bijlage(n)
3

Uw brief

Inleiding

Zoals toegezegd tijdens het Algemeen Overleg over preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) van 20 november 2007, stuur ik u onderstaand het nadere standpunt over de toepassing van deze techniek. Bij PGD wordt de zwangerschap tot stand gebracht via in vitro fertilisatie (IVF). De embryo's die hiermee verkregen worden, kan men testen op de genetische aandoening waarvan (een van) de ouders drager is, respectievelijk zijn. Het moet gaan om een ernstige aandoening. Alleen die embryo's die betreffende aandoening niet hebben, worden teruggeplaatst. Het onderhavige standpunt ligt voor het overgrote deel in het verlengde van dat van mijn voorgangster (TK 30 300 XVI, nr. 136 1, bijgevoegd als bijlage I).

Op één punt heb ik het standpunt aangepast, en wel inzake PGD bij genetische aandoeningen met onvolledige penetrantie, zoals bepaalde vormen van erfelijke kanker. Een korte samenvatting van de onderwerpen uit het standpunt van 2006 vindt u verderop in deze brief, zie voor de hele brief bijlage I. Voorts heb ik op een enkel onderdeel de argumentatie nog wat aangescherpt.

Daarnaast geef ik een kort overzicht van de huidige stand van zaken in Nederland wat betreft PGD in de praktijk. Ook vraag ik extra aandacht voor het belang van de vrouw die een PGD-behandeling overweegt. Ik geef aan wat dit standpunt voor de huidige wetgeving betekent, dit ook in samenhang met activiteiten door het veld, zoals het tot stand komen van een richtlijn. Ik zal extra inzetten op goede voorlichting van de eventuele toekomstige ouders, in de vorm van een keuzehulp via internet.

Bij het ontwerpen van de tekst heb ik veel steun ondervonden van een groep deskundigen, die ik over een aantal technisch en ethisch complexe vragen heb kunnen consulteren ¹(zie ook bijlage II). Voorts vindt u in bijlage III een overzicht van de belangrijkste aspecten van PGD in de vorm van afdrucken uit een powerpointpresentatie. Hierin zijn onder meer

¹ Deze consultatiegroep bestond uit: Mw. Dr. Christine de Die-Smulders, Mw. Dr. Marli Huijter, Prof. Dr. Henk Jochemsen, Prof. Dr. J.G.M. Klijn, Mw. L. Maes, Prof. Dr. E.J. Meijers-Heijboer, Mw. Dr. CGML Page-Christiaens, Mw. Prof. Dr. Nine Slobbe-Knoers (zie verder bijlage II)

(aanvullende) cijfermatige onderbouwingen en verdere verdiepingen te vinden voor de tekst van deze brief. Ook hiervoor dank ik de deskundigen².

In onderstaande tekst staan die gedeeltes waarin gedetailleerder wordt ingegaan op meer technische vragen, in cursief.

Voorgeschiedenis

Het bovengenoemde standpunt op het Gezondheidsraadsadvies *Preïmplantatie Genetische Diagnostiek* (2006) bleek, toen ik in 2007 aantrad als staatssecretaris, door de Tweede Kamer nog niet behandeld te zijn. In de beleidsbrief Ethiek d.d. 7 september j.l. (TK 30800 XVI nr. 183) heb ik, in het licht van het verbod op geslachtsselectie, opnieuw de aandacht op het standpunt gevestigd.

Een specifiek onderdeel van het standpunt uit 2006 stond ter discussie, namelijk de afwijzing van PGD bij aandoeningen met onvolledige penetrantie (in de praktijk gaat het vooral om bepaalde vormen van erfelijke kanker, zoals erfelijke borstkanker, met name op grond van BRCA-1 en BRCA-2 genmutaties, of erfelijke darmkanker). Ik heb onder meer gesprekken gevoerd met patiënten en met patiëntenorganisaties. Ik heb besloten de specifieke vragen die daardoor bij mij leefden, voor te leggen aan een aantal deskundigen, zoals boven vermeld. Door aandacht in de media kwam het onderwerp verder in een stroomversnelling. Vervolgens hebben wij over PGD van gedachten gewisseld tijdens het Algemeen Overleg (AO) van 20 november j.l.

Aangezien het wettelijk kader voor PGD nog niet nader was aangepast – juist omdat er nog geen kamerbehandeling van het standpunt had plaatsgevonden – waren er overigens (nog) geen wettelijke belemmeringen om PGD ook bij erfelijke borst- of darmkanker, of andere (zeldzamere) vormen van erfelijke kanker uit te voeren. Het Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvies van 14 januari 2003, behorend bij de Wet bijzondere medische verrichtingen (Wbmv), bood en biedt daar ruimte voor. De praktijk bleek achteraf gezien anders te zijn: hangende de politieke besluitvorming, zijn de voorbereidingen daartoe in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) opgeschort (de afdeling klinische genetica van het MUMC heeft als enige een vergunning voor het uitvoeren van PGD). Patiënten konden dus niet aan de behandeling beginnen.

Genetische aandoeningen met onvolledige penetrantie

PGD wordt op dit moment in een aantal landen toegepast bij monogeen overervende aandoeningen, dus aandoeningen die veroorzaakt worden door één gemuteerd (dat wil zeggen: afwijkend) gen. Het diagnostisch criterium volgens het voornoemd Planningsbesluit is dat één van de, of beide, ouders dit gemuteerde gen hebben, en voorts, dat dit gen een ernstige aandoening veroorzaakt. Bij de meeste monogenetische aandoeningen die inderdaad een ernstige ziekte veroorzaken is geen twijfel over de te verwachten ziektelast. Bij sommige aandoeningen echter, zoals bepaalde vormen van kanker, moet genuanceerder geoordeeld worden.

² De presentatie in bijlage III is samengesteld uit dia's van Prof. Dr. M.F. Niermeijer (EMCR), Prof. Dr. J.M.G. Klijn en Mw. Dr. CMGL Page-Christiaens.

Hieronder ter illustratie een voorbeeld, en wel van erfelijke borstkanker. Het gaat daarbij om een aandoening met zogeheten onvolledige penetrantie. Dat wil zeggen: men heeft het gemuteerde gen, maar de kans dat men de ziekte daadwerkelijk krijgt, kan variëren, afhankelijk van het type van de mutatie en van de familie waar deze vorm van kanker voorkomt. Bovendien is ook sprake van variabele expressie, dat wil zeggen de ernst waarmee de aandoening optreedt, wisselt per individu. Dit geldt overigens ook voor niet-erfelijke vormen van borstkanker. Bij zowel erfelijke als niet-erfelijke borstkanker is er een grote variatie in agressiviteit van de tumor en het ziektebeloop.

Op dit moment zijn bij erfelijke vormen van borstkanker twee specifieke genen bekend: BRCA-1 en -2. Mutaties in deze genen worden in de dagelijkse praktijk routinematig bepaald in de klinisch genetische laboratoria, evenals de meer zeldzame mutaties in P53 en PTEN, die eveneens gepaard gaan met een zeer hoog risico op borstkanker. Daarnaast zijn er meer dan tien genen bekend, waarin mutaties met slechts een gering tot matig verhoogd risico op borstkanker gepaard gaan. Deze mutaties worden tot dusverre alleen bepaald in het kader van onderzoek.

Gemuteerde BRCA-1 of -2 genen liggen ten grondslag aan circa vijf procent van alle vormen van borstkanker. Inmiddels zijn in Nederland ongeveer tweeduizend families en vijfduizend personen geregistreerd met een mutatie in één van de BRCA-genen. Een gemuteerd gen codeert fout voor het eiwit dat het moet maken, waarbij er bijvoorbeeld iets mis kan gaan bij de normale celregulatie. Daardoor neemt de kans op het ontstaan van tumorcellen sterk toe. Borstkanker komt voorts in nog eens tien tot twintig procent van de gevallen geclusterd binnen families voor. Daar is echter in het overgrote deel van de gevallen (nog) geen specifiek gen voor de aandoening ontdekt.

Het gaat bij BRCA-1 en -2 vaak om agressieve vormen van kanker, met name bij BRCA-1 genmutaties. De kans dat men de ziekte vóór het zeventigste jaar krijgt, schommelt rond de 65 procent ('onvolledige penetrantie'). Die kans varieert echter tussen families. De genoemde 65 procent is een gemiddelde. De variaties tussen de diverse studies/populaties/families bedragen 40 tot 90 procent. Kenmerkend echter voor BRCA-1/2 genmutatiedraagsters is dat borstkanker op veel jongere leeftijd optreedt dan in de algemene bevolking. Op grond van retrospectieve en prospectieve Nederlandse en internationale studies ligt de piekincidentie van het optreden van borstkanker bij genmutatiedraagsters rond het veertigste jaar. Hierbij valt op dat in de jongste generatie het optreden van borstkanker naar een jongere leeftijd lijkt te verschuiven, in vergelijking met vorige generaties.

Recente studies hebben aangetoond dat er meer erfelijke en/of omgevingsfactoren/hormonale factoren/leefstijlfactoren betrokken zijn bij de mate waarin en het tijdstip waarop de ziekte zich kan gaan openbaren. Mutaties in de BRCA-1/2 genen kunnen niet alleen leiden tot borstkanker, maar ook tot eierstokkanker (10-60 procent kans vóór het tachtigste jaar). Tevens zijn er licht verhoogde risico's op sommige andere vormen van kanker. Mannelijke genmutatiedragers kunnen niet alleen de mutatie aan hun nageslacht doorgeven (aan 50 procent van de kinderen), maar hebben tevens een kans op borstkanker – weliswaar in veel mindere mate (circa vijf procent) –, en een licht verhoogde kans op prostaatkanker. Daarnaast hebben (jonge) vrouwen die reeds door borstkanker zijn getroffen, circa 50 procent kans om binnen 15 jaar na de eerste tumor voor een tweede keer borstkanker te krijgen in de andere borst.

De totale overleving van vrouwen met een erfelijke vorm van borstkanker verschilt niet essentieel van die van vrouwen met een niet-erfelijke vorm: 40-50 procent sterfte binnen 15-20 jaar. Erfelijke vormen van borstkanker, met name op grond van een BRCA-1 genmutatie,

groeien wel sneller dan bij niet-erfelijke vormen, daarentegen is de gevoeligheid voor bepaalde chemotherapeutica hoger. Daarnaast zijn specifieke vormen van therapie in ontwikkeling.

Voorkómen van borstkanker

Vrouwen met BRCA-1/2 genmutaties hebben verschillende mogelijkheden om borstkanker te voorkomen of de kans op sterfte ten gevolge van borst- of eierstokkanker te verlagen. Na preventieve borstamputatie bij gezonde vrouwen is de kans op borstkanker vrijwel nul procent, dus aanmerkelijk lager dan in de algemene bevolking (ca. tien procent populatierisico). Deze ingreep, waar ongeveer de helft van de vrouwen voor kiest, veelal in combinatie met een borstreconstructie, vindt meestal tussen het twintigste en veertigste jaar plaats. Ze wordt aanbevolen in die gevallen waar het risico op het krijgen van deze vorm van kanker hoger dan 50 procent is. Met name jonge vrouwen met kleine kinderen kiezen voor deze vorm van preventie om zo te voorkomen dat hun kinderen op jonge leeftijd hun moeder zouden kunnen verliezen, iets wat deze vrouwen vaak in hun eigen familie hebben meegemaakt. Ook veel jonge vrouwen (30-50 procent) die al een erfelijke vorm van kanker in een borst gehad hebben, kiezen ervoor de andere borst preventief te laten verwijderen. Het preventief verwijderen van de eierstokken (en een deel van de eileiders) verkleint niet alleen het relatieve risico op eierstokkanker met 85 procent tot een absoluut restrisico van circa vijf procent (vanuit stamcellen in het buikvlies), maar halveert ook de kans op borstkanker ten gevolge van hormonale veranderingen. Deze ingreep vindt meestal vanaf het veertigste jaar plaats als er geen kindwens meer is.

Vrouwen die (vooralnog) geen preventieve ingrepen willen ondergaan, kunnen kiezen voor regelmatige controle (jaarlijks twee keer lichamenlijk onderzoek door een arts, één keer een mammografie en een MRI-scan vanaf het vijfentwintigste jaar) om aldus een zich ontwikkelende tumor in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken. Door deze vroegdiagnostiek kan de sterfte ten gevolge van borstkanker met 25-40 procent bij BRCA-1/2 genmutatiedraagsters worden verlaagd. Na preventieve borstamputatie is dit vrijwel 100 procent.

Het is duidelijk dat kiezen voor hetzij preventieve chirurgische ingrepen, hetzij en/of intensieve controles en pas ingrijpen bij afwijkende bevindingen, moeilijke beslissingen zijn, die genomen moeten worden in een leeftijdsfase waarop men vaak een levenspartner zal zoeken, respectievelijk gevonden heeft, en ook kinderen wenst. Hoewel de meerderheid van de vrouwen vrij goed met de problematiek weet om te gaan en de angst voor kanker bij de diverse keuzes drastisch wordt verlaagd, levert voor een aantal vrouwen deze complexe problematiek grote stress en een verminderde kwaliteit van leven op. Daarnaast is in geval van optreden van borstkanker sprake van een forse ziektelast en kans op sterfte ten gevolge van de aandoening. Sterfte van een moeder in een jong gezin met kinderen heeft extra grote impact.

Individuele benadering

Aangezien bij aandoeningen met onvolledige penetrantie, zoals erfelijke borst- of darmkanker en nog een paar zeldzamer vormen van erfelijke kanker (zie ook bijlage III), de individuele kans op de aandoening kan verschillen per familie, wil ik uitgaan van een individuele benadering. Dat wil zeggen: als de kans om de aandoening daadwerkelijk te krijgen

vergelijkbaar wordt met die van aandoeningen die altijd al in aanmerking kwamen voor PGD, kunnen behandelaar en vragers van PGD tijdens de voorlichtings- en counselingsgesprekken tot de conclusie komen dat PGD in dit individuele geval inderdaad een optie is.

Aansluitend bij het standpunt van mijn voorgangster: bij de ethische keuzes is daar steeds, en mijns inziens terecht, uitgegaan van het belang van het toekomstige kind. Daarbij is inbegrepen het motief van voorkómen van (zeer) ernstig lijden. In individuele gevallen kan daarvan ook sprake zijn bij erfelijke aandoeningen met onvolledige penetrantie en variabele expressie.

Wat mij mede tot deze nadere nuancering van het standpunt uit 2006 bracht, is het volgende:

Over bijvoorbeeld monogeen overervende aandoeningen als de ziekte van Huntington of myotone dystrofie bestond ook in het voorgaande standpunt geen twijfel of deze in principe in aanmerking komen voor PGD. Hier is het, als men het gemuteerde gen heeft, vrijwel zeker dat dit zal leiden tot de betreffende aandoening, die gepaard gaat met (zeer) ernstig lijden en vaak ook een vroegtijdige dood. Maar ook hier kan de ziektelast per familie verschillen. Bij de ziekte van Huntington bijvoorbeeld varieert de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart: doorgaans is dat tussen de veertig en vijftig jaar, maar er zijn ook enkele gevallen bekend dat men pas op zeventig- of tachtigjarige leeftijd de ziekte kreeg. De grens met erfelijke borstkanker, waarbij de penetrantie - op hogere leeftijd - kan oplopen tot bijna 100 procent, vervaagt dan, en versterkt mij in mijn opvatting dat hier een individuele besluitvorming redelijk en menselijk is. Overigens wordt in de praktijk ook nu al bij PGD altijd naar de individuele situatie gekeken. Zo kan bij de beslissing om al dan niet af te zien van nageslacht, mede bepaald worden door de vooruitzichten van één van de (toekomstige) ouders om zelf de ernstige aandoening te krijgen, op een leeftijd waarop men een relatief jong gezin heeft ("Wat is voor dit paar met déze geschiedenis de beste optie?").

Maken van tests per familie; de 50 procent discussie

Het maken van een specifieke test voor PGD is vaak een individuele aangelegenheid. Zo worden (geslachtsgebonden, zie hieronder) aandoeningen zoals Duchenne of Hemofilie veroorzaakt door uiteenlopende mutaties in het ziekteveroorzakende gen. Voor één familie kan dan een specifieke test worden gemaakt, op grond van genetisch materiaal van diverse familieleden. Zo'n test is meestal niet bruikbaar voor een andere familie, waarin ook Duchenne of Hemofilie voorkomt. Per familie moet een aparte test worden ontwikkeld. Dit is een kostbare en tijdrovende aangelegenheid.

Bij de zogeheten geslachtsgebonden aandoeningen wordt daarom in Nederland, en ook daarbuiten, een andere benadering toegepast. Bij de meeste geslachtsgebonden ziektes krijgt een vrouw geen of alleen milde ziekteverschijnselen. Mocht zij het gemuteerde gen hebben (ze is dan 'draagster'), dan openbaart de ziekte zich niet bij haar, of alleen in een milde vorm. Ook kan ze de aandoening doorgeven aan het nageslacht. Een man daarentegen krijgt in dezelfde situatie de ziekte in volle omvang. Uit overwegingen van efficiëntie en kosten wordt daarom gekozen voor het terugplaatsen in de baarmoeder van alleen vrouwelijke embryo's. Deze hebben ofwel de genmutatie niet, en zijn althans dan wat dat betreft gezond, ofwel zijn draagster, dat wil zeggen: zij kunnen de aandoening wel doorgeven aan het nageslacht.

Graag wijd ik nog extra aandacht aan de zogeheten 50-procentdiscussie die tijdens het Algemeen Overleg met u in november j.l. een belangrijke rol speelde, en die ook in de media

naar voren kwam. In deze discussie werden twee verschillende situaties met elkaar vergeleken:

a) hoe groot is de kans op het krijgen van borstkanker bij BRCA-1/2 genmutaties?
met:

b) hoe groot is de kans dat in de huidige Nederlandse praktijk een embryo niet voor terugplaatsing in aanmerking komt bij embryonale geslachtsbepaling wegens draagsterschap van een geslachtsgebonden aandoening bij de wensmoeder?

Kans op borstkanker

Op zich worden hier verschillende grootheden vergeleken, die niet rechtstreeks vergeleken kunnen worden. In het geval van borstkanker gaat het erom hoe groot de kans is, als men het gemuteerde BRCA-gen heeft, om inderdaad borstkanker te krijgen. Dat kan dus zoals hierboven uiteengezet per familie en per persoon variëren, mede op grond van andere risicofactoren, zowel wat betreft de kans op de ziekte, als de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, of de ernst van de symptomen. Ter illustratie (en in vervolg op de paragraaf 'Genetische aandoeningen met onvolledige penetrantie'): op een leeftijd van vijftig jaar worden variaties in de kans op de ziekte gevonden gemiddeld tussen ca. 25 en 56 procent, boven de zeventig jaar loopt dit op tot een variatie tussen de ca. 40 en 90 procent. In een nationale prospectieve screeningsstudie bij gezonde genmutatiedraagsters tussen de vijftientig en zestig jaar bleek de jaarlijkse incidentie van borstkanker 2,5 procent te zijn.

Kans op niet-terugplaatsen bij geslachtsgebonden aandoeningen

In het geval van geslachtsgebonden ziektes is de kans, bij mannelijke embryo's, om ten onrechte niet voor terugplaatsing in aanmerking te komen 50 procent, en wel als alleen geslachtsbepaling wordt uitgevoerd (beleid in Nederland, maar ook in veel buitenlandse centra). Dat wil zeggen: de vrouwelijke embryo's komen in principe in aanmerking voor terugplaatsing, maar de mannelijke niet. Die 50 procent 'ten onrechte niet terugplaatsen' heeft dan betrekking op de mannelijke embryo's die **niet** het gemuteerde gen bezitten, en die dus, wat betreft de erfelijke aandoening, gezond zijn.

Maar die kans kan nul procent worden, als bij het (mannelijke) embryo specifiek naar de ziekte gekeken wordt. Het is namelijk technisch mogelijk om het embryo te testen op het specifieke gemuteerde gen. Als dat wordt gedaan, dan kunnen alle mannelijke embryo's worden onderscheiden in die met, en die zonder de aandoening. De laatste zouden dan in aanmerking komen voor terugplaatsing. Deze procedure vergt echter een lange voorbereiding in het DNA-lab en is zeer arbeidsintensief. Soms ook is materiaal van de familie van betrokkene noodzakelijk, wat voor de vraagstellers (ofwel de wensouders) bezwaarlijk kan zijn in verband met bijvoorbeeld hun privacy en die van de familie.

De huidige (internationale) gewoonte om hier de eenvoudiger geslachtsselectie toe te passen betekent dus dat ook de mannelijke embryo's **zonder** de mutatie nooit worden gebruikt. Voor de meisjes die bij deze vraagstellers geboren worden betekent het dat – statistisch gezien – de helft van hen draagster zal zijn. Deze kunnen zich later voor dezelfde dilemma's geplaatst zien als hun moeders.

Dit is een heel andere discussie dan die over erfelijke kanker waarbij alle embryo's die vrij zijn van de mutatie (en eventueel ook mannelijke embryo's **met** een borstkankergenmutatie) voor terugplaatsing in aanmerking komen. Een deel van de (vrouwelijke) embryo's die niet worden gebruikt (dus de embryo's die het gemuteerde gen wel hebben), hadden kunnen uitgroeien tot

mensen die vanaf het vijftiengste jaar kans hadden gehad op de gevreesde kanker, mogelijk ook pas later in het leven, of, een enkele keer, helemaal niet. Zoals al eerder uiteengezet: de kans hierop is afhankelijk van de familie waarbinnen deze vorm van kanker voorkomt, als gevolg van interactie met andere genetische en niet-genetische risicofactoren.

PGD in andere situaties

Wat betreft PGD in andere situaties als de hierboven genoemde (aandoeningen met onvolledige penetrantie) : hier volg ik geheel het standpunt van mei 2006. Het gaat dan om:

- PGD voor dragerschap;
- ziekten³ die pas op latere leeftijd optreden;
- exclusie test en non disclosure test bij ziekte van Huntington;
- HLA-typering ten behoeve van donorschap voor een broer of zus;
- additionele selectie op geslacht.

Ik verwijs hier naar de paragraaf 'Nadere invulling van de indicatiestelling voor PGD', onderdelen a), b), d) en e) uit het voornoemde standpunt (zie bijlage I, zie ook de samenvatting aan het eind van deze brief). Bij al deze onderdelen ben ik van mening dat het standpunt van mijn voorgangster juist is.

Ter voldoening van de toezegging tijdens het AO van 20 november j.l. geef ik een nadere toelichting op het onderdeel van het standpunt dat gaat over HLA-typering voor donorschap. HLA-typering uitsluitend ten behoeve van een ander kind wijs ook ik af, omdat het 'nieuwe' kind dan alleen ter wereld komt ten behoeve van het andere kind. Aanvullende HLA-typering acht ik echter toelaatbaar als het gaat om een volgend kind dat zelf ook risico loopt op een ernstige genetische aandoening, wat voorkomen kan worden door toepassing van PGD. In dat geval kan eventueel toepassing plaatsvinden van transplantatie met stamcellen uit navelstrengbloed van het nieuwe kind bij het zieke broertje of zusje. Overigens zijn voor het testen op twee condities (dus testen op de ziekte, èn testen op HLA) steeds ook twee cellen van het (acht- à tiencellige) embryo nodig. De kans is zeer klein dat na deze procedure nog een embryo over is, dat a) geschikt is om terug te plaatsen, b) vrij is van de ziekte en c) het correcte HLA type heeft. Vandaar ook dat de kans op slagen van deze procedure (zeer) klein is.

PGD: uitvoeringspraktijk

Graag geef ik in deze brief een korte stand van zaken van de huidige PGD-praktijk in Nederland. Het Planningsbesluit klinische genetica van 2003 geeft in principe ruimte voor twee centra waar PGD uitgevoerd mag worden. Nederland kent tot nu toe één centrum, Maastricht. De Gezondheidsraad achtte begin 2006 in zijn advies over PGD de komst van een tweede centrum nog niet noodzakelijk. Inmiddels werkt Maastricht samen met het universitair medisch centrum Utrecht (UMCU), waarbij de IVF plaatsvindt in Utrecht, en Maastricht de diagnostiek voor zijn rekening neemt. Met het UMC Groningen is recent eenzelfde samenwerking van start gegaan (zie ook hieronder: *Transport PGD*).

³ Bedoeld zijn hier de ernstige (mono-)genetische aandoeningen die al sinds enige tijd voor PGD in aanmerking kwamen. Bij sommige genetische aandoeningen (zoals de ziekte van Huntington) openbaart de ziekte zich pas op een latere, in een enkel geval op veel later leeftijd.

PGD in Maastricht

In het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) zijn de afgelopen twaalf jaar ruim 1250 paren aangemeld voor PGD. Daarvan zijn bij 240 vrouwen 550 behandelingen gestart, alle in het MUMC, met uitzondering van 2007, toen de transport-PGD met Utrecht werd opgezet. Inmiddels is recent de honderdste 'PGD-baby' geboren.

Jaarlijks worden in Maastricht ruim honderd PGD-behandelingen (= cycli) verricht.

In Maastricht is geen wachttijd voor routine-indicaties, maar er is wel een (beperkte) voorbereidingstijd nodig. Zorgvuldigheid moet voorop staan, daar hangt immers voor een belangrijk deel het slagen van de behandeling vanaf. Meer tijd is er nodig als voor een unieke mutatie een individueel protocol moet worden opgesteld. Dat vergt een voorbereidingstijd van een aantal maanden, omdat daarbij veelal complexe genetische analyses moeten worden toegepast. Ook komt het vaker voor dat het verkrijgen van het benodigde materiaal van familieleden extra tijd kost. Bij deze meer gespecialiseerde tests wordt zoveel mogelijk samengewerkt met Nederlandse en buitenlandse centra.

Transport PGD met Utrecht

De afdelingen klinische genetica en de afdelingen verloskunde van zowel Maastricht als Utrecht (UMCU) hebben vorig jaar een samenwerkingsverband voor transport PGD opgericht, waarbij de begeleiding bij besluitvorming en de in vitro fertilisatie in Utrecht kunnen plaatsvinden. Dit heeft voordelen voor de paren en hun familie uit het midden van het land, die nu dichterbij huis behandeld kunnen worden. Aan het begin van het traject is er één consult in Maastricht, en ook de verdere genetische voorbereiding vindt plaats in Maastricht. Na toetsing van de indicatie wordt hier besloten of en wanneer de PGD-behandeling kan plaatsvinden. Bij transport PGD worden de embryo's verkregen door IVF in het UMCU. De embryocel(len), verkregen door biopsie, worden per koerier voor de noodzakelijke genetische tests naar Maastricht gebracht. De embryo's blijven in het UMCU. De terugplaatsing van geschikte embryo's vindt weer in Utrecht plaats. Zoals gezegd is onlangs met het UMC Groningen eenzelfde samenwerking van start gegaan.

Biopsie: als het embryo acht à tien cellen groot is, worden er met een pipet één of twee cellen uitgehaald. Deze onderzoekt men op het specifieke gen of op een 'ongebalanceerde translocatie' (zie de paragraaf PGD: ethische dilemma's), dan wel - bij geslachtsgebonden aandoeningen - op geslacht. De cellen waaruit het embryo op dat moment bestaat zijn alle nog 'stamcellen', dat wil zeggen in principe kan uit elke cel een volledig mens groeien. Niettemin is nog niet zeker of deze methode geheel veilig is voor het latere individu dat uit zo'n gebiopteerd embryo ontstaat. Biopsie is voor het embryo een ingrijpende gebeurtenis - een aantal embryo's overleven dit niet. Het kan daardoor gebeuren dat bij PGD er geen enkel embryo meer beschikbaar is om terug te plaatsen: hetzij doordat ze de mutatie hebben, hetzij doordat ze de biopsie niet hebben doorstaan. Vandaar ook dat het succes van de IVF-PGD behandeling voor een paar dat op natuurlijke wijze zonder problemen een kind kan krijgen, niet hoger is dan voor een paar dat wegens vruchtbaarheidsproblemen voor IVF kiest.

Inzicht in achtergrond ziekte last

Gegevens vanuit Maastricht en nu ook recent uit Utrecht bieden inzicht in welke problematiek de achtergrond van PGD vormt. Ongeveer de helft van de paren die voor PGD in aanmerking wensen te komen heeft al een eerder kind (kinderen) met de betreffende erfelijke aandoening. Vaak hebben de wensouders ook al eerder prenatale diagnostiek met (herhaaldelijk) zwangerschapsafbreking ondergaan, of komt prenatale diagnostiek niet in

aanmerking wegens levensbeschouwelijke bezwaren tegen abortus. Overigens kan hier eenzelfde bezwaar leven tegen PGD, wegens de embryo's die bij de procedure ofwel niet gebruikt worden, ofwel de biopsie niet doorstaan. In dat geval zal uiteindelijk van beide methodes worden afgezien.

Circa een derde van de paren heeft een voorgeschiedenis met herhaalde miskramen ten gevolge van een structurele chromosoomafwijking bij één van de wensouders. Bij zo'n vijftig procent van de paren die zich in Maastricht meldden, speelde subfertiliteit een (bijkomende) rol.

Nog wat gedetailleerder: tussen januari 2007 en eind maart 2008 zijn in het transport PGD programma (UMCU/MUMC) 21 patiënten (27 cycli) behandeld, waarvan er vijf zwanger zijn geworden. Vier van de 21 paren zijn zeer recent behandeld, het resultaat daarvan moet nog worden afgewacht.

Van de 87 paren die in deze periode voor een consultatie bij het UMCU zijn geweest, hadden 24 al eerder een kind gekregen met de betreffende aangeboren ziekte. Tien van die kinderen waren inmiddels overleden. Bij 24 paren had een van de wensouders de betreffende ziekte (de ziekte zelf, dus niet het dragerschap). Van de 87 paren hadden er 16 meerdere miskramen doorgemaakt, veroorzaakt door de genetische aandoening. Elf van de 87 paren hadden in het verleden al een zwangerschap afgebroken na prenatale diagnostiek omwille van de aandoening waarvoor ze nu PGD wensten. Bij twee van deze elf ging het om meerdere afgebroken zwangerschappen. Bij sommige paren was er sprake van een combinatie van bovengenoemde situaties. Slechts bij tien paren was de eigen voorgeschiedenis blanco. Bij hen was de familiegeschiedenis reden voor PGD.

Vooruitzicht

Als begonnen wordt met PGD ook voor(individueel) beoordeelde gevallen van erfelijke borst- of darmkanker, en enkele andere, zeldzamer, vormen van erfelijke kanker, zal de vraag naar schatting van deskundigen met hooguit een paar gevallen per jaar toenemen.

Ik laat onderzoeken in hoeverre de capaciteit voor de wat langere termijn ook toereikend is. Voorts wil ik gaan volgen hoe transport-PGD zich verder ontwikkelt. De cijfers over de eerste periode van ruim een jaar (zie hierboven) laten zien dat de kwaliteit van PGD hierdoor gehandhaafd lijkt te worden.

PGD: ethische dilemma's

De redenen om PGD te overwegen kan per ouderpaar verschillen. Als men weet drager te zijn van een ernstige erfelijke aandoening, zijn er een aantal keuzemogelijkheden. Men kan afzien van nageslacht, maar men kan ook bewust het risico aanvaarden dat men, met een vrij grote kans, de ziekte overdraagt op het toekomstige kind. Zo'n keuze kan samenhangen met de levensbeschouwing: aanvaarden wat het leven brengt. Men kan ook kiezen voor medisch ingrijpen, en dan komt de keuze tussen PGD en prenatale diagnostiek (PD) in zicht. Of: als de vrouw drager is van de erfelijke ziekte kan gekozen worden voor eiceldonatie. Is de man drager, kan ook gekozen worden voor donorinseminatie. Het gebeurt wel dat in de loop van het PGD-counselingproces juist de man – na een indruk te hebben gekregen dat de PGD-procedure met IVF wel een erg zwaar traject voor zijn vrouw/partner is – tot deze conclusie komt. Ten slotte is er nog de (ook moeizame) weg van adoptie. Het is duidelijk:

het zijn geen van alle eenvoudige afwegingen. Op een vergelijking tussen PGD en PD ga ik hieronder nader in.

De afweging PGD en PD

Allereerst: nog los van een mogelijke bewuste vergelijking tussen PGD en prenatale diagnostiek (PD), komen sommige paren met de vraag om PGD omdat men al herhaaldelijk geconfronteerd is met een spontane miskraam, die veroorzaakt werd doordat de foetus een 'ongebalanceerd chromosoompatroon' (zie hieronder) had geërfd. Voor de wensouders kan dit motief belangrijker zijn pro-PGD, dan het motief van het vermijden van de geboorte van een kind met de desbetreffende aandoening.

Een belangrijke indicatiegroep voor PGD is dragerschap van een 'gebalanceerde translocatie'. Er is dan géén specifiek gemuteerd gen, maar er zijn (delen van) chromosomen uitgewisseld bij één van de aanstaande ouders. Hierbij loopt het ouderpaar, van wie dus één de drager is, een verhoogde kans op ofwel een kind met een ongebalanceerd patroon (waarbij te veel of te weinig chromosomaal materiaal aanwezig is, wat ernstige aandoeningen tot gevolg heeft), ofwel herhaalde miskramen, ofwel fertiliteitsproblematiek.

Afgezien hiervan: beide methoden, PGD en PD, hebben voor- en nadelen. Kiest men voor prenatale diagnostiek, dan kan de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand komen. Tachtig procent van de mensen zonder fertiliteitsbelemmerende factoren in de voorgeschiedenis worden binnen een jaar zwanger. Wordt gekozen voor PD dan zal men het embryo op de aandoening laten testen door middel van een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie. Deze test is eenvoudiger en aanzienlijk sneller dan de test bij PGD, doordat bij prenatale diagnostiek veel meer erfelijk materiaal voor onderzoek beschikbaar is. Bij PGD moet één enkele cel worden onderzocht, de test daarvoor is technisch veel moeilijker en de voorbereiding kost aanzienlijk meer tijd.

Bij prenatale diagnostiek bestaat de kans dat men de zware keuze moet maken om de - gewenste - zwangerschap wel of niet af te breken. Deze kans kan vrij hoog zijn, en varieert van enkele procenten tot circa vijftig of, in een uitzonderlijk geval, nog hoger. Het is een situatie die te vergelijken is met die van een vrouw die, wegens haar leeftijd, prenatale diagnostiek heeft laten verrichten en die te horen heeft gekregen dat haar toekomstige kind het syndroom van Down heeft. Alleen is in die laatste situatie het herhalingsrisico over het algemeen aanzienlijk lager.

Voor paren voor wie abortus vanuit de levensovertuiging niet in aanmerking komt, is prenatale diagnostiek en het daarna mogelijk afbreken van de zwangerschap, een onbegaanbare weg. Ook voor paren die al meerdere malen deze weg zijn gegaan, wordt het een zware opgave opnieuw hiertoe te beslissen.

Bij PGD daarentegen kan het morele dilemma meespelen dat er via de noodzakelijke IVF een aantal embryo's tot stand worden gebracht, waarvan uiteindelijk een aantal niet kunnen of niet zullen worden gebruikt. Bijvoorbeeld omdat embryo's de biopsie niet overleven die voor PGD nodig is, of omdat het embryo het gemuteerde gen bezit. De (ethische) problematiek van 'niet bruikbare of overtollige embryo's' is overigens inherent aan de (meest gangbare) IVF-procedure, en niet specifiek voor PGD. Een niet onbelangrijk verschil binnen het kader van een ethische beschouwing is dat bij IVF 'overgebleven' embryo's gedoneerd kunnen worden, terwijl dat niet het geval is bij embryo's die bij PGD overblijven. Embryo's die bij

alleen IVF ontstaan, doorstaan goed het invriezen, noodzakelijk voor het bewaren, en het later weer ontdooien. Maar een embryo dat gebiopteerd is kan wel worden ingevroren, maar doorstaat het ontdooien meestal niet. Overigens is het aantal embryo's dat bij een IVF overblijft in het kader van PGD, zeer veel kleiner dan het aantal restembryo's bij IVF om andere redenen, zie begin van deze alinea.

Ook is de IVF, noodzakelijk bij PGD, meestal voor de vrouw een (zeer) belastende behandeling. De eventuele risico's daarvan voor het kind leken tot voor kort voornamelijk te herleiden tot het feit dat met IVF er vaak een tweeling werd geboren, doordat er twee embryo's werden teruggeplaatst. Dat zou de kans op een zwangerschap hoger maken. Een tweeling betekent echter ook een lager geboortegewicht van het kind, wat een iets slechtere uitgangspositie voor het betreffende kind vormt. Tegenwoordig wordt, door een verbetering van de techniek, steeds vaker slechts één embryo teruggeplaatst, waardoor dit nadeel komt te vervallen. Maar alleen langere termijnonderzoek kan uitwijzen of deze toch relatief nieuwe techniek inderdaad geen nadelen heeft voor kinderen die via deze manier tot stand zijn gekomen.

Hetzelfde geldt in grote lijnen voor PGD. Bij kinderen, geboren na PGD, zijn niet méér ernstige aangeboren afwijkingen vastgesteld bij de geboorte dan bij andere kinderen. Maar een mogelijk nadelig effect van de biopsie kan nu nog niet geheel uitgesloten worden. Lange-termijn na-onderzoek van volledige cohorten PGD-kinderen kan hier meer uitsluitsel geven.

Het uitsluiten van de specifieke aandoening via PGD betekent geen garantie dat het toekomstige kind vrij zal zijn van andere aandoeningen. Ditzelfde geldt overigens ook voor PD. Het kan bijvoorbeeld zijn dat het kind, dat als embryo is getest op afwezigheid van een gemuteerd BCRA-1 of -2 gen voor borstkanker, later toch (borst)kanker krijgt, maar dan door andere oorzaken. Bij PGD kan het ook zo zijn, dat er geen enkel geschikt embryo meer over is om terug te plaatsen. Daar komt nog bij dat een IVF-behandeling op zich voor een vrouw zwaar kan zijn, terwijl de kans op een geslaagde zwangerschap zo rond de 20 procent per gestarte cyclus ligt. Dit percentage is lager naarmate de leeftijd van de vrouw hoger is.

Overigens wordt nadat de PGD behandeling succesvol is gebleken, ook prenatale diagnostiek aangeboden, om een eventuele misdiagnose uit te sluiten. Tot nu toe zijn overigens in het azM geen misdiagnoses geconstateerd. Het kan echter voorkomen, zo blijkt uit de literatuur.

Van dit aanbod tot PD wordt weinig gebruik gemaakt, vooral wegens het - kleine - risico van een miskraam door de invasieve ingreep die bij PD nodig is.

Belang van de vrouw

Zoals gezegd is in het voorgaande standpunt van 2006 heel terecht uitgegaan van het belang van het toekomstige kind. Aanvullend wijs ik graag op het belang van de vrouw die PGD overweegt. Daarbij zal ze, samen met haar partner, een afweging maken tussen prenatale diagnostiek en PGD. Een aantal aspecten van de behandeling moeten van te voren duidelijk zijn. Daarbij speelt voorlichting en counseling een belangrijke rol. Van de ruim 1250 paren die zich in de laatste twaalf jaar hebben aangemeld, is slechts bij ca. 250 een behandeling gestart. De oorzaak hiervan is vaak te vinden in het feit dat men zelf van de behandeling afzag, na voorlichting en counseling.

Samenvattend: de IVF-behandeling op zich is ingrijpend en belastend, de effecten van de voor PGD noodzakelijke biopsie op het toekomstige kind zijn nog grotendeels onbekend, het doel van de hele behandeling - het krijgen van een gezond kind - wordt lang niet altijd bereikt. Vaak is er weer een nieuwe IVF behandeling nodig. Bij prenatale diagnostiek kan men voor de moeilijke keuze komen te staan van abortus. Het is de vraag wat zwaarder weegt. Overigens zal in die gevallen dat een genetische afwijking bij een van de ouders tot ongewenste kinderloosheid door herhaalde miskraam heeft geleid, voor hen PGD de enige mogelijkheid zijn om überhaupt een kind te krijgen.

De hele weg die paren moeten gaan – hetzij bij PGD, hetzij bij PD – kan zo complex zijn, er moeten zulke moeilijke afwegingen worden gemaakt, dat goede informatie en begeleiding bij keuzes vooraf van groot belang zijn. Ik heb me ervan overtuigd dat de counseling hieromtrent in Nederland op hoog peil staat. Graag wil ik dit nog verder ondersteunen met een extra mogelijkheid van voorlichting aan paren, namelijk via een keuzehulp op internet. Ik stel hiervoor middelen ter beschikking.

Wettelijke aspecten en richtlijnen beroepsgroep

Op dit moment is de regelgeving rond PGD vervat in het al eerder genoemde Planningsbesluit klinische genetica. De uitkomsten van dit standpunt zullen uiteindelijk ook daarin worden ondergebracht. Ik onderzoek op dit moment of het voordelen heeft PGD in een aparte regeling binnen de Wbmv onder te brengen. Hierin kan dan niet alleen het planningsbesluit een plaats krijgen, maar ook de verbodsbepalingen omtrent HLA-typering bij PGD uitsluitend ten behoeve van een ziek broertje of zusje, of een verbod op het doorgeven van de eigen aandoening, zoals dat soms in de Verenigde Staten gebeurt (bijvoorbeeld doorgeven van erfelijke doofheid). Ik houd u op de hoogte van ontwikkelingen op dit punt.

Verheugend vind ik het dat de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), evenals de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), het ontwikkelen van een modelprotocol voor PGD op de agenda van dit jaar heeft gezet. De verenigingen zullen hierbij afstemmen. Het bestaan van goede protocollen/richtlijnen, die ook gemakkelijk door een ieder zijn te raadplegen, maakt regelgeving van de overheid minder noodzakelijk of zelfs overbodig. Vanzelfsprekend moet de inhoud van de hierboven genoemde keuzehulp afgestemd zijn op de inhoud van de richtlijnen van de beroepsgroepen, en omgekeerd: ik ga ervan uit dat in de richtlijnen rekening gehouden wordt met het bestaande beleid, inclusief onderhavige brief.

Samenvatting en conclusies

In onderstaande samenvatting neem ik ook punten mee die in de brief van mijn voorgangster zijn genoemd.

Preïmplantatie genetische diagnostiek is een technisch complexe behandeling, waarbij ethische overwegingen een rol spelen. Wat dit laatste betreft: voor een deel vallen deze samen met overwegingen die ook bij IVF wegens vruchtbaarheidsproblemen aan de orde zijn. Daarbij moet aangetekend worden dat juist ook erfelijke aandoeningen bij de foetus de oorzaak kunnen zijn van de (herhaalde) miskramen. Van groot belang acht ik goede voorlichting over de mogelijkheden en onmogelijkheden van PGD, over de slagingskans

(lager dan bij een zwangerschap via natuurlijke weg), de mogelijke risico's voor het latere kind van (wellicht) zowel IVF als van de celbiopsie bij het embryo die noodzakelijk is voor de diagnostiek, het bespreken van de alternatieven, het meedenken bij lastige ethische afwegingen. Ter ondersteuning van de huidige counseling – naar mijn indruk zeker adequaat – stel ik middelen te beschikking voor een keuzehulp voor de wensouders.

In het voorgaande standpunt van mei 2006 werden de volgende punten genoemd, waarbij ik mij kan aansluiten (zie voor de argumentatie bedoeld standpunt, bijgevoegd bij deze brief als bijlage I):

- PGD voor dragerschap acht ik alleen toelaatbaar als er geen aanvullende handelingen nodig zijn. Dragerschap als diagnostisch criterium is alleen aan de orde als PGD uitgevoerd wordt met als doel een ernstige genetische aandoening bij het kind te voorkomen.
- PGD voor ernstige erfelijke aandoeningen die op latere leeftijd optreden acht ik toelaatbaar⁴.
- In bovengenoemde gevallen dienen ouders bereid te zijn over hun eigen situatie geïnformeerd te worden.

In het standpunt van 2006 werd PGD uitsluitend ten behoeve van een ziek broertje of zusje afgewezen, zoals ik ook in onderhavig standpunt nogmaals heb beargumenteerd:

- PGD gecombineerd met testen op HLA ten behoeve van een ziek broertje of zusje is alleen toelaatbaar als het toekomstige kind zelf ook een individueel verhoogd risico heeft op de aandoening. Als PGD plaatsvindt uitsluitend met het oog op donorschap, is PGD niet toegestaan.
- Additionele selectie op geslacht – wat in het Gezondheidsraadadvies als mogelijkheid werd genoemd – is niet toelaatbaar. Hiervoor geldt overigens de verbodsbepaling uit de Embryowet.

Ik wijk af van het standpunt van 2006 op het punt van aandoeningen met onvolledige penetrantie. Dit onderwerp heeft in deze brief terecht veel ruimte gekregen. Een beter inzicht in de werkelijkheid rond bijvoorbeeld borstkanker veroorzaakt door een gemuteerd BRCA-1 of -2 gen heeft mij ervan overtuigd dat hier ruimte moet zijn voor een individuele beslissing door behandelaar en vragers om PGD. Het is me gebleken dat de ernst van de aandoening per familie (sterk) kan variëren, en dat inderdaad in ernstige gevallen de ziektelast vergelijkbaar wordt met die van ernstige monogenetische aandoeningen waarbij al geruime tijd PGD wordt toegepast.

Wat betreft de noodzaak van een eventueel tweede centrum voor PGD (waaraan het huidige planningsbesluit ruimte biedt): de Gezondheidsraad achtte dat in 2006 nog niet noodzakelijk. Door de introductie van transport-PGD, waarbij de diagnostiek van de gebiopteerde cel wordt uitgevoerd in Maastricht, en de IVF in een ander klinisch genetisch centrum (zoals al het geval is in Utrecht, en nu ook van start is gegaan in Groningen) is er al sprake van een uitbreiding van de capaciteit. Dat ook erfelijke borstkanker en enkele andere vormen van erfelijke kanker in aanmerking kunnen komen voor PGD, zal wat betreft de capaciteit naar verwachting geen problemen opleveren. Jaarlijks betekent dit, aldus de door mij geraadpleegde deskundigen, een toename van slechts enkele gevallen.

⁴ Zie noot 3.

In hoeverre uitbreiding van capaciteit op langer termijn noodzakelijk is, wordt op dit moment door het ministerie onderzocht. Een richtlijn van de beroepsgroepen (VKGN, NvOG) is zonder meer van belang bij het handhaven van de goede kwaliteit van de huidige PGD-praktijk. Voorts onderzoek ik in hoeverre het wenselijk is PGD onder te brengen in een aparte regeling binnen de Wbmv.

Afsluitend: PGD kan voor mensen, die in familiekring gezien hebben hoe verwoestend bepaalde ziektes zijn, uitkomst bieden als ze zelf kinderen wensen, kinderen, die ze willen beschermen tegen de genetische aandoening waarvan ze zelf de genetische drager zijn. Maar toch moeten alle onzekerheden en risico's die ook aan deze methode kleven – risico's ook die op het moment nog niet duidelijk zijn, zoals die van de biopsie – goed overwogen worden. Ik ga ervan uit dat dat bij de voorlichting over PGD ook in de toekomst steeds onder ogen zal worden gezien.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. dr. J. Bussemaker