

MET HET OOG OP DE TOEKOMST
VOORTPLANTINGSTECHNOLOGIE, ERFELIJKHEIDSONDERZOEK
EN ETHIEK

LOOKING AHEAD
REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES, GENETICS AND ETHICS

PROEFSCHRIFT

Ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op gezag van de Rector Magnificus
Prof.dr P.W.C. Akkermans M.A.
en volgens het besluit van het College voor Promoties

De openbare verdediging zal plaatsvinden op
woensdag 16 juni 1999 om 13.45 uur

door

Guido Maria Wilhelmus Renatus de Wert

Geboren te Heerlen

Promotiecommissie:

Promotoren: Prof.dr I.D. de Beaufort
 Prof.dr H.A.M.J. ten Have

Overige leden: Prof.dr G.A. den Hartogh
 Prof.dr M.F. Niermeijer
 Prof.dr J.W. Wladimiroff

Voor Jet, Camiel en Lucas

VOORWOORD

Het plan om te promoveren bestond al vanaf mijn indiensttreding bij het Instituut voor Gezondheidsethiek (IGE), eind 1984. Als promotoren waren aangezocht prof.dr Paul Sporken, de nestor van de medische ethiek in ons land, en prof.dr Henk ten Have. Het 'promotie-plan' werd echter structureel doorkruist door de noodzaak om binnen het IGE contractonderzoek te doen, en verdween gaandeweg naar de achtergrond. Hoewel ik met plezier werkte aan onderzoeksopdrachten bleef er iets knagen. Dit onbehagen, gecombineerd met aanmoedigingen door Henk ten Have en prof.dr Inez de Beaufort, die de plaats had ingenomen van de vroegtijdig overleden Paul Sporken en mij in 1994 had aange trokken als 'part-time' lid van de Rotterdamse vakgroep, leidde er toe dat ik enkele jaren geleden het idee van een proefschrift weer serieus oppakte.

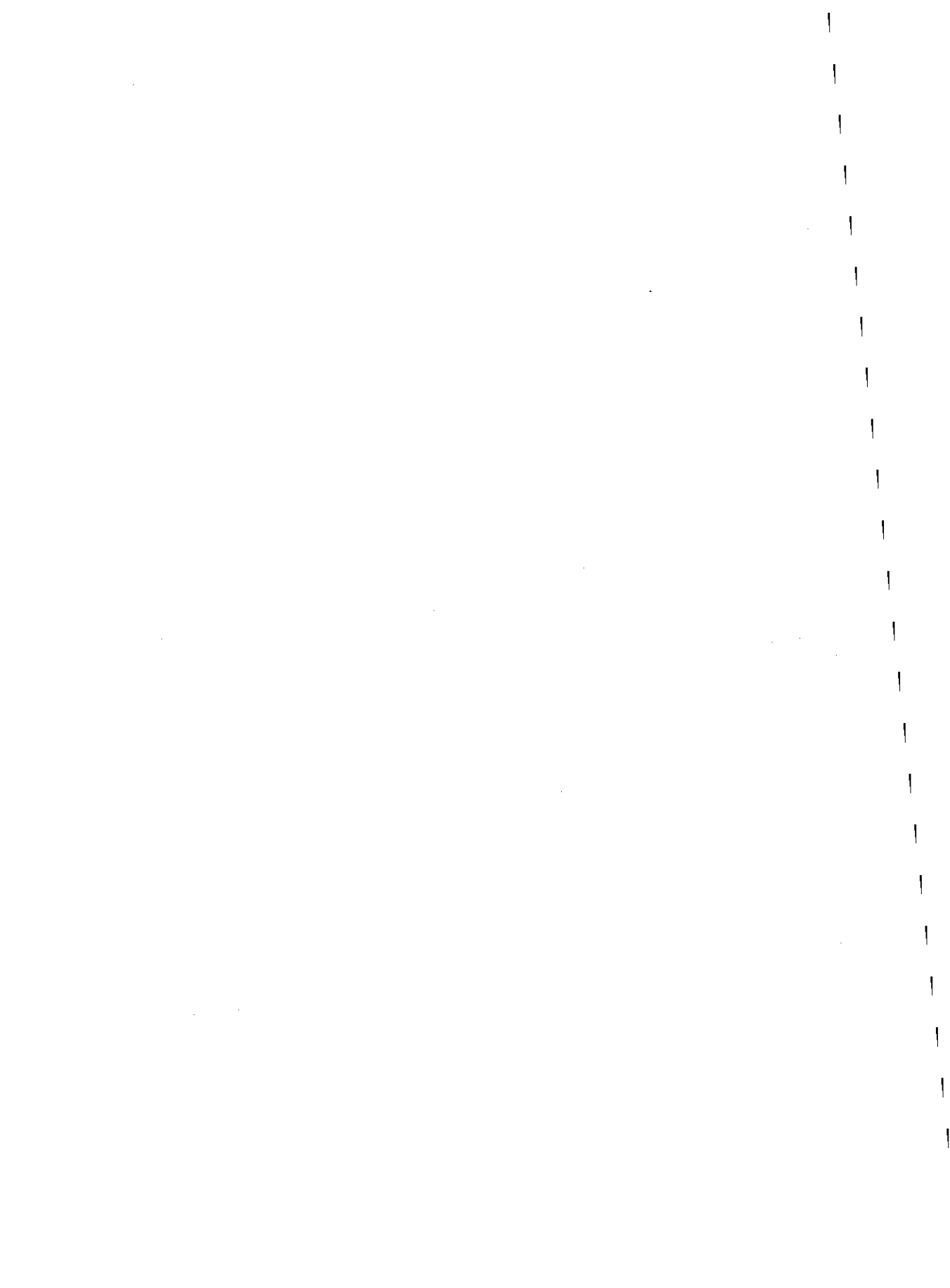
Mijn dank gaat eerst en vooral uit naar mijn beide promotoren, voor hun stimulans en de constructieve kritiek op de conceptteksten. Inez en Henk, jullie hebben mij reeds in jullie vroegere 'Maastrichtse periode', ieder op een eigen wijze, geleerd geen genoegen te nemen met simpele antwoorden. Aan onze discussies, soms op het scherp van de snede, denk ik met veel plezier terug.

Zeer erkentelijk ben ik de ook degenen die bereid waren op te treden als 'sparringpartner', consultant, en/of commentator van een concept-hoofdstuk: mijn collega's dr Ron Berghmans, dr Medard Hilhorst en dr Ineke Bolt, de psycholoog prof.dr Aad Tibben, en de artsen/onderzoekers die mij wegwijs maakten in de wereld van de genetica en de voortplantingsgeneeskunde, met name dr John Dumoulin, dr Edith Coonen, drs Christine de Die, prof.dr Hans Evers, dr Jolande Land, prof.dr Maas Jan Heineman, dr Cees Jansen, prof.dr Leo ten Kate, dr Fred Menco, prof.dr Rune Frants, prof.dr André van Steirteghem, prof.dr Ingeborg Liebaers, en dr Ann McLaren.

Een bijzonder woord van dank richt ik tot prof.dr Joep Geraedts en prof.dr Martinus Niermeijer. Vanaf mijn eerste kennismaking met de theorie en praktijk van het erfelijkheidsonderzoek waren zij mijn gids en vraagbaak, steeds bereid tot uitleg en commentaar. Van hun brede expertise heb ik veel profijt gehad.

Ik ben prof.dr Ruud ter Meulen, directeur van het IGE, erkentelijk voor de ruimte die hij mij bood om het proefschrift 'in IGE-tijd' af te ronden. Het is de verdienste van Angeli que Heijnen dat de kopij op tijd naar de uitgever kon. Met ongeëvenaarde inzet heeft zij het 'halffabrikaat' toonbaar gemaakt.

Ik draag het boek op aan mijn vriendin Jet en aan onze zoons Camiel en Lucas, die mij regelmatig herinneren aan waar het in het leven echt om gaat.



INHOUDSOPGAVE

1	Inleiding	
1.1	Verbindend thema	1
1.2	Opbouw van het boek	1
1.3	Relevantie van het onderzoek	4
1.4	Methode	5
2	Hulp bij voortplanting in tijden van AIDS. Een moreel dilemma	
2.1	Inleiding	9
2.2	Testen op HIV: een eerste schifting van de argumenten pro	12
2.2.1	Het beschermen van het personeel	12
2.2.2	Het beschermen van andere patiënten en hun nageslacht	13
2.2.2.1	Het beschermen van de 'serumpool'	13
2.2.2.2	Het beschermen van ingevroren 'voortplantingsmateriaal'	13
2.2.2.3	Het beschermen van de ontvangers van gedoneerde oöcyten en hun nageslacht	15
2.2.3	Het beschermen van het toekomstige kind	15
2.3	De arts en zijn verantwoordelijkheid met betrekking tot het toekomstige kind	16
2.3.1	De verantwoordelijkheid van de arts: algemeen	16
2.3.2	De verantwoordelijkheid van de arts: een casus	19
2.3.3	Wel of niet testen: de HIV-test als voorwaarde?	27
2.3.3.1	Inleiding	27
2.3.3.2	De HIV-test als voorwaarde: geen vuiltje aan de lucht?	28
2.3.3.3	Drie beleidsopties	31
2.3.3.4	Enkele verwaarloosde problemen	40
2.4	Conclusies en aanbevelingen	41
3	De post-menopauze: speeltuin voor de voortplantingstechnologie?	
3.1	Inleiding	47
3.2	Inventarisatie en evaluatie van morele bezwaren	49
3.2.1	Een direct bezwaar: 'het is onnatuurlijk'	49
3.2.2	Consequentialistische bezwaren	52
3.2.2.1	'Het is een onrechtvaardige verspilling van schaarse financiële middelen'	52
3.2.2.2	'Het doet de IVF meer kwaad dan goed'	54
3.2.2.3	'Het vergroot het tekort aan donoreicellen'	54

3.2.2.4	'De medische risico's voor de vrouw zijn onverantwoord'	55
3.2.2.5	'De belangen van het kind worden ernstig bedreigd'	59
3.3	Conclusie	66
4	Reductie van de meerlingzwangerschap: een thema met aberraties	
4.1	Inleiding	73
4.2	De status van ongeboren leven	74
4.3	Reductie of preventie van de meerlingzwangerschap?	80
4.3.1	Hulp bij infertiliteit en reductie van de meerlingzwangerschap	81
4.3.1.1	Inleiding	81
4.3.1.2	Reductie van de meerlingzwangerschap	82
4.3.1.3	Preventie van grotere meerlingzwangerschappen	90
4.3.2	Selectieve reductie van de meerlingzwangerschap	97
4.3.2.1	Inleiding	97
4.3.2.2	De 'klassieke' selectieve reductie	97
4.3.2.3	De inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap, oftewel: het ei van Brambati	98
4.4	Besluit	104
5	Dynamiek en ethiek van pre-implantatie genetische diagnostiek: een verkenning	
5.1	Inleiding	111
5.2	Ethische evaluatie	112
5.2.1	Pre-klinische embryo-research	113
5.2.2	Onverantwoorde selectie?	119
5.2.3	Totipotentie als 'bottle neck'?	121
5.2.4	Belasting voor de vrouw	124
5.2.5	Indicaties	126
5.2.5.1	Inleiding	126
5.2.5.2	PGD: striktere indicaties?	132
5.2.5.3	PGD: ruimere indicaties?	138
5.2.5.4	'Non-disclosure' PGD: een redelijk alternatief?	139
5.2.6	Bijkomende bevindingen: additionele selectie?	141
5.2.7	Autonomie of heteronomie: ICSI als casus	147
5.2.8	Screening op aneuploidie?	154
5.2.9	Multiplex testen: 'pepping up' PGD?	164
5.2.9.1	Inleiding	164
5.2.9.2	Brede combinatie-testen	165
5.2.9.3	Smalle combinatie-testen	167
5.2.10	Van diagnostiek naar therapie?	170

5.2.10.1	Kiambaangetherapie: nucleair DNA als 'target'	171
5.2.10.2	(Voor-)kernttransplantatie	172
5.3	Conclusies en aanbevelingen	175
6	Morele gronden en grenzen van de niet-directiviteit	
6.1	Inleiding	193
6.2	Betekenis en achtergrond van de norm der niet-directiviteit	193
6.2.1	(Niet-) directiviteit: een Babylonische spraakverwarring	194
6.2.2	Niet-directiviteit: genealogie	196
6.3	(Niet-)directiviteit: een evaluatie	197
6.3.1	Niet-directiviteit: mogelijk?	197
6.3.2	Niet-directiviteit: wenselijk of bedenkelijk?	199
6.3.2.1	'Moral education': een tussenweg	199
6.3.2.2	Directiviteit: toetsen, regels, en uitzonderingen	202
6.4	Een nieuwe focus - een nieuwe moraal?	221
6.5	Conclusies	225
7	Predictief genetisch testen: erfelijke borstkanker als casus	
7.1	Inleiding	233
7.2	Erfelijke borst- en eierstokkanker	234
7.3	Ethische overwegingen	235
7.3.1	Een preliminaire vraag	235
7.3.2	Protocol	238
7.3.3	Bevolkingsonderzoek?	259
7.4	Besluit: het belang van educatie	261
8	Predictief genetisch onderzoek bij kinderen: een ethisch mijnenveld	
8.1	Inleiding	271
8.2	Enkele voorbeelden	273
8.2.1	Testen	273
8.2.2	Screening	275
8.3	Ethische analyse	280
8.3.1	Inleiding	280
8.3.2	Individueel predictief genetisch onderzoek	280
8.3.2.1	Normatieve aspecten en uitgangspunten	280
8.3.2.2	Voordelen en risico's van predictief onderzoek bij kinderen	284
8.3.2.3	Doen of laten?	289
8.3.3	Screening	304
8.3.3.1	Behandelbare ziekten van de kinderleeftijd	305
8.3.3.2	Onbehandelbare ziekten van de kinderleeftijd: de spierziekte van Duchenne	310

8.3.3.3	Multifactoriële 'late onset' ziekten: screening op alfa1-antitrypsinedeficiëntie	317
8.4	Conclusies	326
9	Algemene discussie, conclusies, aanbevelingen, en vooruitblik	339
	Samenvatting	377
	Abstract	381
	Bibliografie	385
	Curriculum vitae	409

1 INLEIDING

1.1 Verbindend thema

Dit proefschrift betreft de ethiek van voortplantingstechnologie en erfelijkheidsonderzoek. Een boek over dit thema kan uiteraard op verschillende manieren worden opgezet. Om praktische redenen koos ik voor een opzet waarbij ik zoveel mogelijk gebruik kon maken van lopende onderzoeksprojecten binnen het Instituut voor Gezondheidsethiek. Het boek kreeg zodoende de structuur van 'capita selecta': een samenvoeging van afzonderlijk geconcipieerde, zelfstandig leesbare, hoofdstukken.

Het verbindende thema - de 'rode draad' - is de verantwoordelijkheid van de arts, meer in het bijzonder de voortplantingsarts en de hulpverlener die betrokken is bij erfelijkheidsvoorlichting en -onderzoek: wat is in de verschillende contexten verantwoord handelen? Hoe krijgt 'goed hulpverlenerschap' hier gestalte?¹ Dat deze vraag urgent is in de context van de moderne voortplantingstechnologie, waar men voortdurend wordt geconfronteerd met nieuwe technieken en toepassingen, behoeft geen betoog. Door welke morele overwegingen zou de arts zich moeten laten leiden als de technologische imperatief geen betrouwbare gids is? (In hoeverre) mag of moet de arts zich bijvoorbeeld iets gelegen laten liggen aan de belangen van het eventuele toekomstige kind? De inhoud van 'goed hulpverlenerschap' staat ook voortdurend ter discussie op het dynamische terrein van erfelijkheidsvoorlichting en -onderzoek: aan de orde is niet alleen de attitude van de betreffende hulpverleners, maar ook hun verantwoordelijkheid in concrete conflictsituaties.

1.2 Opbouw van het boek

Het boek heeft de structuur van een tweeluik. Deel een betreft de moderne voortplantingstechnologie, deel twee erfelijkheidsvoorlichting en -onderzoek. Verbindende schakel is een hoofdstuk over pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), zeg maar: genetisch onderzoek bij 'reageerbuis-embryo's'.

De voortplantingstechnologie is voortdurend in het nieuws: regelmatig wordt weer een nieuwe techniek, een nieuw experiment, een nieuw schandaal, etc. besproken in een van de praat- of actualiteitenprogramma's, week-, dag, en (zo heb ik mij laten vertellen ...) boulevardbladen. De vorderingen en verwikkelingen van deze technologie zijn ook een 'hot topic' in de medische, medisch-ethische, en filosofische vaktijdschriften. Hoewel er legio relevante onderwerpen voor ethisch onderzoek zijn, is er toch sprake van een zekere oververtegenwoordiging van sommige thema's. Ik denk aan onderwerpen als experi-

menten met embryo's, draagmoederschap, sexe-selectie, en de postmenopauzale zwangerschap. Ik belicht in het eerste deel van het boek ook enkele minder bekende onderwerpen, die, ieder op hun manier, direct raken aan de verantwoordelijkheid van de 'voortplantingsarts'.

Hoofdstuk twee thematiseert de verantwoordelijkheid van de voortplantingsarts om rekening te houden met de belangen van het toekomstige kind tegen de achtergrond van de HIV-AIDS-epidemie. De verantwoordelijkheid van de arts met betrekking tot het eventuele kind werd voorheen exclusief gekoppeld aan (vermeende) psychosociale risicofactoren. Een prominent thema in de discussie over mogelijke psychosociale contra-indicaties voor medische hulp bij voortplanting betrof de 'alternatieve gezinsstructuren': niet-gehuwde paren, alleenstaande vrouwen, lesbische paren. Er bestond weinig of geen aandacht voor de vraag of de arts ook op grond van medische/genetische risico's een contra-indicatie mag of moet stellen voor hulp bij voortplanting. Deze vraag ging voor mij 'leven' toen ik enige jaren geleden in het British Medical Journal las over een casus, waarin een HIV-seropositief paar, behept met secundaire infertiliteit, vroeg om IVF.² Deze casus vormde de aanleiding voor een nadere analyse van dit thema. Al gauw bleek dat er een kluwen van vragen aan de orde was, niet alleen: 'mag/moet de arts desgevraagd hulp bij voortplanting geven aan HIV-seropositieve wensouders?', maar ook: mag de arts van wensouders vragen ('eisen') dat zij zich laten testen op HIV? En zo ja, mag of moet hij dan selectief testen of universeel? De problematiek is actueel, mede omdat er sinds enige tijd betere mogelijkheden zijn voor zowel de behandeling van HIV/AIDS als de preventie van verticale transmissie (van moeder naar kind). Wat zijn de implicaties hiervan voor het test- en toegangsbeleid?

Het derde hoofdstuk betreft schermutselingen over het indicatiegebied, toegespitst op de leeftijdsgrens voor de vrouw. Tot voor enkele jaren was een leeftijdsgrens van plusminus 40 jaar vanzelfsprekend, vanwege de zeer lage succeskans (<2%) van IVF bij oudere vrouwen. Deze leeftijdsgrens werd aan het wankelen gebracht toen bleek dat ook bij oudere vrouwen redelijk goede kansen op zwangerschap mogelijk zijn als men eicellen van jonge donoren gebruikt. De eerste berichten in de pers leidden tot commotie: 'daar mag een arts toch zeker niet aan meewerken!'. Ook in de Tweede Kamer klonk onmiddellijk de roep om een verbod. Alle reden voor een kritische reflectie op de 'pros and cons': wat zijn de morele bezwaren, en snijden deze hout? En wat zijn eigenlijk de argumenten pro? Wat bijvoorbeeld te denken van het 'anti-sexisme'-argument: 'als oude mannen vader mogen worden, is er ook niks mis met oudere moeders'? Is medische hulp bij het starten van een peri-of postmenopauzale zwangerschap onverantwoord, of kunnen wij dit onder voorwaarden accepteren? Ik zal verdedigen dat dit laatste het geval is, al ben ik restrictiever dan de meeste 'voorstanders'.

Het eerste deel van het boek besluit met een beschouwing over het probleem van de grote meerlingzwangerschappen in de context van IVF. Vanuit ethisch oogpunt rijst niet alleen de vraag of in een individuele geval een zogenaamde 'reductie van de meerlingzwanger-

schap' verantwoord is, maar ook of de arts niet de verantwoordelijkheid heeft het ontstaan van grote IVF-meerlingzwangerschappen te voorkómen door het aantal in één keer teruggeplaatste embryo's te beperken. Het hoofdstuk rondt af met een analyse van een nieuwe vorm van selectieve voortplanting, de zogenaamde 'inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap', die door de onderzoekers wordt gepresenteerd als redelijk alternatief voor PGD. De ethische analyse mondt uit in de conclusie dat deze claim geen stand houdt.

De ethiek van PGD zelf komt aan de orde in hoofdstuk vijf, dat de verbindende schakel vormt tussen de beide delen van het boek. Vanaf haar introductie, nu alweer tien jaar geleden, houdt PGD de gemoederen bezig. Opvallend is dat over de ethiek van PGD relatief weinig literatuur bestaat (ik ga dan even voorbij aan beschouwingen waarin PGD slechts fungeert als aanleiding voor een betoog over de ethiek van erfelijkheidsonderzoek in het algemeen). Wellicht bestond hier en daar de neiging PGD min of meer te identificeren met het 'aanpalend' thema van embryo-research. Wat hier ook van zij, hoofdstuk vijf brengt, nauw aansluitend bij de stand van de wetenschap en te verwachten ontwikkelingen, de ethiek van PGD in kaart. Aan de orde komt onder andere de problematiek van de indicaties, de vraag wat te doen met bijkomende bevindingen, conflicten tussen het beginsel respect voor de autonomie van de aanstaande ouders en de eigen verantwoordelijkheid van de arts, en de eventuele routinematige genetische screening in het kader van IVF.

Het tweede deel van het boek bevat capita selecta over de ethiek van erfelijkheidsvoorlichting en -onderzoek. Hoofdstuk zes betreft de ethiek van de erfelijkheidsvoorlichting, meer in het bijzonder de norm van de zogenaamde niet-directiviteit. Wat zijn de ethische gronden en grenzen van dit beginsel? Betekent 'goed hulpverlenerschap' dat de wil van de cliënt altijd wet is? Is het gerechtvaardigd uitzonderingen te maken op het ideaal van niet-directief counselen? Zoals zal blijken is een aantal onderscheidingen van belang, bijvoorbeeld het verschil tussen gevraagd en ongevraagd advies, en tussen (niet-)directiviteit in het kader van 'reproductive counseling' en in het kader van predictief genetisch onderzoek bij gezonde personen naar risicofactoren voor de eigen toekomstige gezondheid.

Deze laatste vorm van genetisch onderzoek komt vervolgens aan de orde in hoofdstuk zeven. Spraakmakend voorbeeld is presymptomatische diagnostiek van dragerschap van de ziekte van Huntington (HD). De laatste jaren heeft een sterke verbreding plaats gevonden van dit type onderzoek, vooral ook met betrekking tot erfelijke tumoren. Ik belicht de ethiek van voorspellend genetisch onderzoek aan de hand van de casus 'erfelijke borstkanaker'. Wat is hier 'good clinical practice'? Enkele jaren geleden schreef ik op verzoek van de Landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom een artikel over ethische richtlijnen voor presymptomatische diagnostiek van het Li Fraumeni syndroom (LFS).³ Het zevende hoofdstuk is een uitgewerkte versie daarvan.

Ook hoofdstuk acht gaat over de ethiek van voorspellend genetisch onderzoek, maar dan toegespitst op kinderen ('minderjarigen'). Ik maak een onderscheid tussen 'testen' in

individuele gevallen en 'screenen' of bevolkingsonderzoek. De ethische aspecten worden gepresenteerd aan de hand van concrete voorbeelden, waaronder testen op de aanleg voor HD en multiële endocrine neoplasie 2A (MEN 2A), screening op onbehandelbare ziekten van de kinderleeftijd, met name de spierziekte van Duchenne, en screening op de erfelijke aanleg voor een later in het leven optredende, multifactoriële ziekte, namelijk longemfyseem.

Het slothoofdstuk bevat een samenvatting en de belangrijkste conclusies. Tevens wijs ik op openstaande vragen voor nader onderzoek, en stip ik relevante toekomstige ontwikkelingen aan met betrekking tot de voortplantingstechnologie en het erfelijkheidsonderzoek, met het doel een indruk te geven van nieuwe ethische vragen die op ons afkomen. Voorbeelden zijn het farmacologisch uitstel van de menopauze, het kloneren van embryo's in het kader van PGD, en predictief genetisch onderzoek in het kader van de sportgeneeskunde.

Wie een blik werpt op de inhoudsopgave zal het onmiddellijk opvallen dat de omvang van de hoofdstukken sterk verschilt: de hoofdstukken over PGD en over predictief testen van kinderen springen er uit door hun aanzienlijke omvang. De reden daarvoor is simpel. Ten eerste zijn dit nieuwe thema's, die tot voor kort relatief weinig aandacht kregen in de medische ethiek. Bovendien gaat het om complexe thema's, die allerlei varianten kennen. Overigens moet, ondanks de omvang, de ondertitel van het hoofdstuk over PGD - 'een verkenning' - volstrekt serieus worden genomen - het is niet meer dan een aanzet, de verschillende subthema's vragen alle om een diepgaander, toegespitst, vervolg.

1.3 Relevantie van het onderzoek

Wat betreft de maatschappelijke relevantie het volgende. Er zijn weinig terreinen binnen de gezondheidszorg die zo dynamisch zijn als de voortplantingsgeneeskunde en de klinische genetika. Met de regelmaat van de klok worden revolutionaire ontdekkingen gedaan, nieuwe technieken geïntroduceerd, en onverwachte toepassingen voorgesteld. In brede kring bestaat de behoefte aan ethische bezinning op de nieuwe mogelijkheden: waar liggen vanuit ethisch oogpunt de grenzen? Hoe ver reikt de verantwoordelijkheid van de arts? Wat is 'goed hulpverlenerschap'? Het boek gaat in op vragen en knelpunten in de praktijk, en wil bijdragen aan de verheldering van ethische aspecten en problemen, en aan de ethische reflectie binnen en buiten de betreffende beroepsgroepen. In zoverre de politieke dimensie van bepaalde ontwikkelingen aan de orde komt is het verrichte onderzoek ook beleidsrelevant. Dit geldt met name voor de beschouwingen over PGD en over genetische screening van kinderen.

Het wetenschappelijke doel van het onderzoek is bij te dragen aan de ethische evaluatie van twee belangrijke aandachtsgebieden in de gezondheidsethiek.

1.4 Methode

Dit boek is een proeve van toegepaste ethiek: het is gericht op het verhelderen en het leveren van een bijdrage aan het 'oplossen' van concrete, aan de praktijk ontleende morele vragen. Ik plaats 'oplossen' opzettelijk tussen haakjes, en wel om een dubbele reden: niet alleen is, zoals zal blijken, een aantal ethische problemen onoplosbaar, bovendien hebben ethische oordelen, behalve voorzover het gaat om enkele 'harde', algemene regels ('doe het goede, laat het kwade') en principes, het karakter van voorlopigheid - er is, om met Kuitert te spreken, sprake van een 'wankel evenwicht'.⁴

Ethiek is een zaak van redelijke argumentatie; het gaat er niet zozeer om wie wat zegt (autoriteitsargumenten zijn drogredenen), maar om de vraag waarom iemand iets zegt - wat zijn de argumenten en bezwaren waard, kunnen zij de toets van de kritiek doorstaan? Deze toets, en de speurtocht naar verantwoorde morele handelingsaanwijzingen, komt tot stand in een pendelbeweging tussen morele intuïties, relevante ethische principes, en 'de praktijk'.⁵ In de door mij gehanteerde methode spelen vier morele principes een belangrijke rol: respect voor autonomie, niet-schaden, weldoen, en rechtvaardigheid.⁶ Het zijn zogenaamde 'prima facie' beginselen, dat wil zeggen morele principes die bindend zijn, tenzij ze botsen met een ander moreel principe - men zal dan een beargumenteerde keuze moeten maken tussen de conflicterende beginselen. Geconfronteerd met uiteenlopende praktijken en problemen op het terrein van de voortplantingsgeneeskunde en de klinische genetica wordt onderzocht wat de betekenis en het bereik is van deze beginselen in de betreffende context.⁷ Mijn aanpak bevat ook elementen van een 'casuïstisch-vergelijkende' methode, waarbij (zonder dat morele principes worden afgezworen) situaties met elkaar worden vergeleken, en onderzocht op relevante morele overeenkomsten en verschillen. Ik noem als voorbeeld de vergelijking van prenatale diagnostiek en PGD. Het gaat daarbij om méér dan logische consistentie; dergelijke vergelijkingen vormen ook een poging om 'vaste grond' (moreel houvast) te vinden voor een normatief oordeel. Om bij het genoemde voorbeeld te blijven: 'als wij vinden dat selectieve abortus na prenatale diagnostiek verantwoord kan zijn, dan kan ook een selectieve transfer aanvaardbaar zijn.' Ik heb in mijn aanpak een belangrijke plaats ingeruimd voor bestudering van de medische vakliteratuur. Dit is niet alleen van belang voor een juist begrip van (de implicaties en risico's van) bepaalde praktijken en technologieën, maar ook om de ethische analyse aan te scherpen en morele waardeoordelen te differentiëren. Tenslotte is 'kennis van zaken' een noodzakelijke voorwaarde voor een prospectieve ethiek, die anticipeert op nieuwe ontwikkelingen en zorgt dat de ethiek 'op tijd' komt.

Iedere methode heeft uiteraard zijn beperkingen en mogelijke nadelen. Ik noem er twee. Ten eerste beoog ik geen 'perfectionistische' positie. Zo had het probleem van de postmenopauzale zwangerschap aanleiding kunnen zijn voor het ontwikkelen van een theorie over 'het ideale ouderschap'. Ik zoek echter vooral naar overwegingen en

standpunten die op brede ondersteuning (zouden moeten) kunnen rekenen, met name voor zover dat nodig lijkt voor beleid. Hiermee stel ik mijzelf bewust een beperkte opdracht. Ten tweede: volgens sommigen is het onvermijdelijk, of bestaat tenminste het risico, dat de ethicus die toegepaste ethiek beoefent onvoldoende afstand neemt van de praktijk en de medische technologie, en deze legitimeert. In dit verband wordt wel gewezen op het verschil tussen twee typen ethische vragen: 'wenselijkheidsvragen' en 'zorgvuldigheidsvragen'.⁸ Zorgvuldigheidsvragen zijn vragen die *binnen* de context van een technologie aan de orde komen. Nagegaan wordt hoe bepaalde technieken verantwoord kunnen worden toegepast, het gaat om het formuleren van voorwaarden. Dit betekent dat het voorhanden zijn van een technologie als gegeven wordt aanvaard. De wenselijkheidsvragen betreffen juist de technologie zelf: het gaat om de vraag of en in hoeverre de betreffende technologie verantwoord is in het licht van de waarden die in het geding zijn. Natuurlijk bestaat het risico dat de toegepaste ethiek te weinig afstand neemt van haar object, en daardoor onkritisch wordt. Tegelijk lijkt mij dat de genoemde kritiek soms deels berust op een 'misdiagnose'. Waarom? Het verwijt dat 'de' (of: de 'dominante') toegepaste ethiek blind is voor bepaalde 'fundamentele' vragen rond moderne (medische) technologie miskent dat de bedoelde ethici die vragen vaak wel degelijk zien, maar deze (eventueel impliciet) anders beantwoorden of hanteren dan de critici. Een voorbeeld: de (dominante) toegepaste ethiek wordt soms verweten dat deze de 'ethiek van IVF' reduceert tot zorgvuldigheidsvragen. Deze reductie is, aldus de critici, te betreuren, en berust op onbereflecteerde, dubieuze aannames met betrekking tot de wenselijkheid van deze techniek: 'Wanneer er niet bij voorbaat van uitgegaan wordt dat onvruchtbaarheid een defect is aan de lichaams-machine of dat de menselijke existentie tot vervulling gebracht wordt door medisch-geassisteerde voortplanting, kan er zowel voor vrouwen als mannen ruimte vrijkomen voor een andere wijze van omgaan met onvruchtbaarheid.'⁹ Welnu, wanneer de toegepaste ethiek zich met betrekking tot IVF concentreert op zorgvuldigheidsvragen hoeft dat helemaal niet te betekenen dat de betreffende ethici het krijgen van kinderen kennelijk als hoogste vervulling van het bestaan ziet. Een simpeler, en vermoedelijk betere, verklaring is a) dat zij constateren dat ongewilde kinderloosheid voor een *aantal* betrokkenen een groot probleem is, en b) dat zij geen *categorische* bezwaren zien tegen medisch geassisteerde voortplanting.

(Gezondheids-)ethiek bestaat idealiter in een goede mix van beide typen vragen. Is er exclusief aandacht voor zorgvuldigheidsvragen, dan dreigt het gevaar dat de gezondheidsethiek slechts smeerolie is voor medische technologie. Beperkt de ethiek zich tot wenselijkheidsvragen, dan gaat zij gemakkelijk over in een alomvattende cultuurkritiek. De moderne voortplantingstechnologie bijvoorbeeld wordt dan geduid als symptoom van een cultuur die met behulp van de technische rationaliteit alles wil beheersen. Een dergelijke benadering is op zichzelf echter weinig vruchtbaar waar het gaat om het ontwikkelen van morele handelingsaanwijzingen voor beslissingen die 'hier en nu' moeten worden genomen.

Wat hier ook van zij, ik hoop dat ik in dit boek een goede balans heb gevonden tussen een praktische oriëntatie en kritische distantie, tussen 'engagement' en 'degagement'. Ik laat het oordeel graag aan de lezer over.

Noten

1. Voor de goede orde wijs ik er op dat hoewel 'goed hulpverlenerschap' een centrale notie is in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO), deze term hier niet vanuit juridisch perspectief wordt geanalyseerd.
2. Smith JR, et al. Infertility management in HIV seropositive couples: a dilemma. *British Medical Journal* 1991;302:1447.
3. Wert G de. Predictief testen op p53-mutaties: ethische overwegingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;140:1350-1353.
4. Kuitert HM. Morele consensus: mogelijkheden en grenzen. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, red., *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988, 29-40.
5. Zie in dit verband: Willigenburg T van, Burg W van der, eds., *Reflective equilibrium. Essays in honor of Robert Heeger*. Dordrecht, etc.: Kluwer Academic Publishers, 1998.
6. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1994 (vierde druk).
7. De Britse filosoof Gillon spreekt in dit verband van de 'four principles *plus scope* approach'. Zie bijvoorbeeld: Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *British Medical Journal* 1994;309:184-188.
8. Have H ten, Meulen R ter, Leeuwen E van. *Medische ethiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum 1998.
9. Ten Have, Ter Meulen, Van Leeuwen, a.w.

2 HULP BIJ VOORTPLANTING IN TIJDEN VAN AIDS. EEN MOREEL DILEMMA

2.1 Inleiding

Testen op HIV is geen nieuw fenomeen in de context van kunstmatige voortplanting. Het is immers algemeen gebruikelijk, en behorend tot de professionele standaard, om (kandidaat-)donoren van gameten op HIV te testen. Kandidaat-donoren die zich niet willen laten testen of besmet zijn, worden uiteraard niet als donor geaccepteerd. Richtlijnen daarvoor zijn vervat in bijvoorbeeld het Advies van de Gezondheidsraadcommissie Kunstmatige Voortplanting, in de 'Code of practice' van de Britse Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), en in de aanbevelingen van de (voormalige) American Fertility Society (AFS).¹ Controversieel daarentegen is of hulpverleners, voorafgaand aan de eventuele toepassing van kunstmatige voortplanting, ook de *wensouders* (selectief) mogen of moeten vragen de HIV-test te ondergaan, en of zij wensouders die de test weigeren of die HIV-seropositief blijken te zijn, van de behandeling mogen uitsluiten. Het gebrek aan consensus blijkt zowel uit de uiteenlopende richtlijnen in diverse landen als uit de pluriforme praktijk. Zo adviseerde de AFS - zonder opgaaf van redenen - om alle belangstellenden voor 'assisted reproduction' op HIV te testen.² De HFEA en de commissie Kunstmatige Voortplanting van de Gezondheidsraad daarentegen hebben geen richtlijn daarvoor uitgevaardigd. Een recent rapport van de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' bepleit selectief testen van wensouders met een verhoogde kans op een HIV-infectie.³ Ook de praktijk in de verschillende landen is divers. Navraag bij de HFEA leerde dat vele, doch niet alle, Britse centra op HIV testen. In ons land vraagt (anno 1993) de helft van de twaalf IVF-centra met een art.18-vergunning aan alle paren of zij de HIV-test willen ondergaan. In twee 'art.18-centra' test men selectief. Wie de test weigert ('weigeraars') of seropositief blijkt te zijn, komt in deze centra niet in aanmerking voor IVF. Eén centrum vormt een uitzondering op deze regel; wie de HIV-test weigert, komt wel in aanmerking voor IVF, maar niet voor het invriezen van eventuele 'rest-embryo's. (Zie tabel 1A en 1B. Deze cijfers zijn gebaseerd op de enquête die Heineman en ik hielden in 1993.⁴ Over het beleid anno 1998 zijn geen gegevens bekend).

Tabel 1A

Vragen met betrekking tot het beleid inzake het testen van wensouders op HIV.	
Vraag A:	Test U IVF-wensouders op HIV?
Vraag B:	Test U IVF-wensouders op andere SOA dan HIV?
Vraag C:	Test U selectief (bijvoorbeeld patiënten met risico-gedrag in anamnese) of test U alle IVF-wensouders?
Vraag D:	Indien U selectief test, wat zijn dan Uw testcriteria?
Vraag E:	Test U niet-IVF-wensouders op HIV?
Vraag F:	Test U niet-IVF-wensouders op andere SOA dan HIV?
Vraag G:	Test U selectief (bijvoorbeeld patiënten met risico-gedrag in anamnese) of test U alle niet-IVF-wensouders?
Vraag H:	Als patiënten de HIV-test weigeren sluit U hen dan uit van behandeling?
Vraag I:	Hebt U, analoog aan de situatie bij semenpreservatie ten behoeve van KID, voor boventallige pre-embryo's een quarantaine-vat?
Vraag J:	Test U mannen die hun semen voor toekomstig gebruik laten invriezen (bijvoorbeeld in verband met M. Hodgkin) op HIV?
Vraag K:	Als U wensouders test op HIV hebt U dan al ooit een positieve HIV-test-uitslag gehad?

Tabel 1B

Antwoorden van 12 IVF-centra op vragen (Tabel IA) met betrekking tot het beleid inzake HIV-testen bij wensouders												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A.	ja	ja	nee	nee	ja	nee	ja	nee	ja	ja	ja	ja
B.	ja	ja	nee	nee	ja	nee	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C.	alle	alle	nvt	nvt	alle	nvt	sel.	nvt	alle	alle	sel.	alle
D.	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	ris.	nvt	nvt	nvt	ris.	nvt
E.	nee	nee	nee	nee	nee	nee	ja	nee	nee	ja	ja	nee
F.	ja	ja	nee	nee	nee	nee	ja	ja	nee	ja	ja	nee
G.	alle	sel.	nvt	nvt	nvt	nvt	sel.	nvt	nvt	sel.	sel.	nvt
H.	ja	ja	nvt	nvt	ja	nvt	ja	nvt	ja	ja	1	ja
I.	nee	nee	nvt	nee	nee	nee	nvt	nee	nee	nee	nee	nee
J.	ja	ja	nvt	ja	onb.	nee	ja	nee	onb.	ja	ja	nee
K.	2x*	2x*	nvt	nvt	1x	nvt	1x**	nvt	nee	nee	nee	1x***

Legende:

- nvt = niet van toepassing;
 sel. = selectief;
 ris. = risico patiënten (b.v. soa-positief);
 1 = bij weigeren HIV-test geen cryopreservatie van embryo's;
 onb. = onbekend;
 * = fout-positieve HIV-test-uitslagen;
 ** = betreft niet-IVF-wensouders;
 *** = betreft IVF-wensouders waarvan man HIV-positief
 (na bloedtransfusie); IVF met donor-semen).

Het valt op dat aandacht voor de normatieve aspecten van dit beleid in de internationale literatuur nagenoeg ontbreekt. De ethische discussie over 'voortplanting en HIV-AIDS' is beperkt tot vragen rond het testen van zwangere vrouwen, of algemener: tot de 'natuurlijke' voortplanting waarbij geen arts is betrokken. De morele implicaties van HIV-AIDS voor *hulp bij* voortplanting zijn onderbelicht. En in de ethische discussie over 'HIV-AIDS

en de toegankelijkheid van de gezondheidszorg' mist men iedere aandacht voor de specifieke context van de hulp *bij voortplanting*. Met deze beschouwing wil ik bijdragen aan de discussie over de ethische implicaties van de HIV-epidemie voor het toegangsbeleid rond hulp bij voortplanting in het algemeen en IVF in het bijzonder. De opzet van deze beschouwing is als volgt. Om te beginnen belicht ik de meest gebruikte argumenten pro testen (paragraaf 2). Ik hoop aannemelijk te maken dat slechts één argument, namelijk het beroep op het belang van het toekomstige kind, serieuze overweging verdient. Dit argument wordt vervolgens gewogen in paragraaf 3. Voor de goede orde wijs ik er op dat er twee varianten bestaan van het HIV: HIV-1 en HIV-2. Dit hoofdstuk heeft uitsluitend betrekking op HIV-1, dat wereldwijd voorkomt, en de verwekker is van de AIDS-epidemie. HIV-2 komt voornamelijk voor in delen van Afrika (en heeft waarschijnlijk een minder ernstig beloop).

2.2 Testen op HIV: een eerste schifting van de argumenten pro

Voorstanders van testen hanteren uiteenlopende argumenten. Sommigen beroepen zich op één argument, anderen op een combinatie van argumenten. Het is belangrijk de diverse argumenten bij de analyse uit elkaar te houden, alleen al omdat het *type* rechtvaardiging bepaalt wat het beleid ten aanzien van weigeraars en HIV-seropositieven zou moeten zijn.

2.2.1 Het beschermen van het personeel

Pleidooien voor het testen van alle patiënten worden, zoals ook elders binnen de gezondheidszorg, voor een deel ingegeven door de vrees dat hulpverleners besmet raken. Dit is geen valide reden om te testen. Immers, volgt men nauwgezet de hygiëne-voorschriften, dan is de kans op besmetting verwaarloosbaar klein. Bovendien kan een 'negatieve' uitslag van de HIV-test leiden tot een onterecht gevoel van veiligheid - de betrokkene kan vanwege de 'window'-fase wel degelijk besmet zijn - hetgeen kan resulteren in het verslappen van de aandacht bij het in acht nemen van de hygiëne-voorschriften. Mijn afwijzende standpunt vindt ook steun vanuit de gynaecologische beroepsgroep, getuige de stellingname van de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): 'it is essential that recommended infection-control guidelines be followed with all patients. Such measures will help to ensure that no providers are exposed to an unreasonable risk of acquired infection.'⁵

Overigens: zou men wensouders *alleen om deze* reden (willen) testen op HIV, dan is het - in tegenstelling tot bij het beleid met betrekking tot donoren - niet noodzakelijk om weigeraars en HIV-seropositieven uit te sluiten van de behandeling. Men zou in dat geval

immers *extra* gemotiveerd de hygiëne-voorschriften kunnen volgen, en aldus het risico op besmetting van het personeel door accidenten nagenoeg elimineren. De Britse gynaecoloog Craft is daarentegen van mening dat zelfs het allergeringste risico het uitsluiten van weigeraars en van besmette wensouders kan rechtvaardigen.⁶ Ik betwijfel dit ten zeerste, mede omdat het accepteren van beroepsgebonden risico's tot op zekere hoogte behoort tot het beroepsethos van de arts.

2.2.2 Het beschermen van andere patiënten en hun nageslacht

Dit argument kent drie varianten:

2.2.2.1 Het beschermen van de 'serumpool'

In ons land is enige jaren geleden, naar aanleiding van een omvangrijke iatrogene hepatitis-B besmetting bij IVF-patiënten, door een commissie van het Dijkzigt ziekenhuis geadviseerd om, waar menselijk bloed of serum voor de behandeling van *andere* personen wordt gebruikt - in casu: ten behoeve van de kweekmedia die gebruikt worden in het kader van IVF- de regels van de bloedbanken te volgen, en alleen materiaal te gebruiken dat afkomstig is van personen die vrij zijn van SOA. Door de Geneeskundige Hoofdinспекtie is destijds aan alle toenmalige IVF-centra geadviseerd om goede nota te nemen van de aanbevelingen van deze commissie.⁷ Waar er thans naar wordt gestreefd om bij de cel- en weefselkweken niet langer gebruik te maken van gepooled serum, maar uitsluitend van serum van de betreffende wensouders zelf of van kunstmatige kweekmedia, is het bedoelde infectierisico geëlimineerd. Ik vermeld deze geschiedenis omdat de adviezen van de commissie van het Dijkzigt ziekenhuis en van de Geneeskundige Hoofdinспекtie kennelijk een eigen leven zijn gaan leiden. Navraag leert dat deze adviezen door sommige gynaecologen worden gelezen als een aanbeveling om alle wensouders die zich melden voor IVF te testen op SOA, inclusief HIV. Hier is sprake van een misverstand; de aanbevelingen betroffen immers slechts maatregelen ter beveiliging van de in het verleden bij de kweekmedia gebruikte serumpool.

2.2.2.2 Het beschermen van ingevroren 'voortplantingsmateriaal'

Bij een aantal hulpverleners leeft de vrees dat een embryo dat afkomstig is van een besmette patiënt in het vriesvat leidt tot contaminatie van het aldaar bewaarde voortplantingsmateriaal. Omdat dit, zo luidt het argument, zou kunnen leiden tot besmetting van de ontvangers van dit materiaal (en van haar partners), en tot de geboorte van kinderen met HIV, moeten alle IVF-patiënten op HIV worden getest.⁸

Ik betwijfel of dit argument valide is, aangezien (ook) het hier bedoelde risico door

zorgvuldig handelen nagenoeg kan worden geëlimineerd (alles goed afsluiten etcetera). Deze overtuiging wordt blijkbaar gedeeld door hulpverleners in IVF-centra die (ook) embryo's invriezen van patiënten die *niet* eerst op HIV zijn getest. Maar paradoxaal genoeg kan ook aan de praktijk van centra die alléén embryo's invriezen van seronegatieve patiënten, een argument worden ontleend om deze praktijk ter discussie te stellen. Ik wijs in dit verband op een verschil tussen enerzijds de procedure die gevolgd wordt bij het invriezen van sperma van donoren en anderzijds de procedure die in laatstgenoemde centra gevolgd wordt bij het invriezen van embryo's van IVF-paren. Wat betreft het beleid van de zaadbanken het volgende. Zoals gezegd is het gebruikelijk een kandidaat-donor te testen op HIV. Is de uitslag negatief, dan wordt zijn sperma ingevroren. Echter, vanwege de 'window'-fase gaat men er voorlopig van uit dat de HIV-status van het sperma onbekend is. Omdat niet is uit te sluiten dat het besmet is, wordt het voorlopig ingevroren en bewaard in een speciaal 'quarantaine-vat', waarin uitsluitend sperma is opgeslagen van kandidaat-donoren over wier HIV-status evenzeer nog onduidelijkheid bestaat. Pas als de kandidaat bij de tweede test - na enkele maanden - opnieuw HIV-seronegatief is, wordt zijn ingevroren sperma als HIV-vrij beschouwd en overgeheveld naar het gewone - grote - vriesvat. De ratio van dit beleid is dat indien zich een calamiteit mocht voordoen, de schade beperkt blijft. Een dergelijk beleid bestaat niet met betrekking tot het invriezen van *embryo's*, ook *niet* in de centra die alle wensouders (met hun toestemming) testen om besmetting van andermans voortplantingsmateriaal te voorkomen. In deze centra worden de wensouders eenmalig op HIV getest. Is de uitslag negatief, dan worden eventuele 'boventallige' embryo's ingevroren en bewaard in het gewone vriesvat (niet in een quarantaine-vat met een zeer beperkte inhoud) - dit terwijl de HIV-status van de patiënten, en dus van de embryo's, in verband met de 'window'-fase strikt genomen nog steeds *onbekend* is. Welnu, als het veilig en verantwoord wordt geacht om - met inachtneming van strikte zorgvuldigheidseisen - embryo's van wensouders die eenmalig HIV-seronegatief zijn bevonden, maar strikt genomen een onbekende HIV-status hebben, 'gewoon' in te vriezen, valt niet in te zien dat het 'all other things being equal' onveilig en onverantwoord zou zijn om embryo's van mensen die *niet* op HIV zijn getest 'gewoon' in te vriezen. Hierdoor wordt mijns inziens de ratio van dit argument 'pro testen' aan het wankelen gebracht.

Overigens geldt ook hier dat indien dit het enige argument zou zijn om te (willen) testen, het niet noodzakelijk is om weigeraars en HIV-seropositieve wensouders van de behandeling uit te sluiten. Het zou immers volstaan dat de arts in voorkomende gevallen weigert om het van deze patiënten afkomstige 'materiaal' - in casu boventallige embryo's - in te vriezen. Een dergelijke, voor de patiënt nadelige, aanpassing van de behandeling zou mijns inziens slechts in de rede liggen indien deze noodzakelijk zou zijn om het reeds ingevroren voortplantingsmateriaal adequaat te beschermen. Dat dit moet worden betwijfeld is in het bovenstaande afdoende toegelicht.

2.2.2.3 Het beschermen van de ontvangers van gedoneerde oöcyten en hun nageslacht
Sommige hulpverleners bepleiten het testen van alle vrouwelijke IVF-patiënten op HIV omdat enkele van deze vrouwen wellicht een of meer onbevuchte eicellen zullen willen afstaan voor de behandeling van andere infertiele patiënten, anders gezegd: omdat iedere vrouwelijke IVF-patiënt potentieel een eicel-donor is. Om de kans op besmetting van eventuele ontvangers en hun eventuele kinderen te verkleinen, zou men, zo wordt geredeneerd, ten aanzien van vrouwelijke IVF-patiënten zoveel mogelijk dezelfde richtlijnen moeten hanteren als ten aanzien van zaaddonoren.

Hierbij de volgende kanttekeningen. Om te beginnen is de veronderstelling van dit argument, namelijk: dat het aanvaardbaar is IVF-patiënten te vragen of zij eicellen willen doneren voor de behandeling van andere patiënten, voor discussie vatbaar. Immers, een dergelijke donatie kan de kans op een succesvolle behandeling van de betreffende patiënt-donor nadelig beïnvloeden.⁹ Wat hier ook van zij, het genoemde argument pro testen kan op zich niet worden gebruikt om alle vrouwelijke IVF-patiënten voorafgaand aan de behandeling te vragen om toestemming voor de HIV-test. Het zou immers volstaan om alleen die vrouwen toestemming te vragen die voorafgaand aan de IVF-behandeling desgevraagd te kennen hebben gegeven dat zij bereid zijn eventuele 'boventallige' eicellen te doneren. Zouden zij geen toestemming geven voor de test of HIV-seropositief blijken te zijn, dan zouden haar eicellen inderdaad niet voor donatie kunnen worden gebruikt. Indien de ratio van de HIV-test uitsluitend gelegen zou zijn in het beschermen van de ontvangers van donoreicellen en hun eventuele kinderen, zou een weigering van de test of een positieve uitslag ervan wederom geen reden zijn om de betreffende vrouw niet te behandelen.

2.2.3 Het beschermen van het toekomstige kind

Een aantal hulpverleners wil alle IVF-patiënten testen op HIV om zoveel mogelijk te voorkómen dat mede door eigen doen een kind met HIV wordt geboren. Is dit het argument (of één van de argumenten) om wensouders te testen, dan zal de arts uiteraard - in tegenstelling tot bij de overige argumenten - seropositieve patiënten, en wellicht ook weigeraars van de HIV-test, van behandeling moeten uitsluiten. Onderschrijving van dit argument heeft dus noodzakelijkerwijs verstrekken gevolgen voor het toegangsbeleid dan de overige argumenten - reden te meer om er kritisch naar te kijken.

In het algemeen is het weigeren van een medische behandeling aan personen die HIV-seropositief zijn of aan patiënten met een onbekende HIV-status volstrekt onacceptabel. HIV-seropositieve patiënten en patiënten met een onbekende HIV-status hebben evenzeer recht op gezondheidszorg, op medisch geïndiceerde behandelingen (en verpleging), als andere patiënten.¹⁰ De vraag is nu of in de context van kunstmatige voortplanting, met een beroep op 'het belang van het kind', een uitzondering op deze regel mag of zelfs

moet worden gemaakt.

De argumentatie 'pro testen' in termen van de belangen van het toekomstige kind hoeft overigens niet meer per se te leiden tot 'uitsluiting' van hulp bij voortplanting in geval van HIV-seropositiviteit. Nieuwe ontwikkelingen, waaronder de mogelijkheid om de kans op verticale transmissie van HIV te verkleinen door het gebruik van antiretrovirale middelen tijdens de zwangerschap, kunnen wellicht leiden tot een permissiever toegangsbeleid ten aanzien van HIV-seropositieve wensouders. Het aanbod van de HIV-test zou dan met name gericht zijn op het identificeren van IVF-patiënten met een indicatie voor deze medicatie.

In het onderstaande komt eerst een preliminaire vraag aan de orde: hoe staat het met de verantwoordelijkheid van de arts door wiens technisch ingrijpen een kind tot ontstaan wordt gebracht? (2.3.1) Vervolgens becommentarieer ik een casus waarin een HIV-seropositief paar vraagt om hulp bij voortplanting. (2.3.2) Tenslotte ga ik in op de vraag of er moreel gezien - met een beroep op het belang van het kind - ruimte is voor de HIV-test als voorwaarde voor of 'selectiemiddel' bij de toegang tot kunstmatige voortplanting. (2.3.3)

2.3 De arts en zijn verantwoordelijkheid met betrekking tot het toekomstige kind

2.3.1 De verantwoordelijkheid van de arts: algemeen

Een van de morele vragen rond kunstmatige voortplanting betreft de verantwoordelijkheid van de arts: is zijn taak volbracht wanneer hij nagaat of er sprake is van een medische indicatie voor bijvoorbeeld IVF en, indien dit inderdaad het geval is, volgens de regels van de kunst IVF verricht? Of impliceert de mede-verantwoordelijkheid van de arts voor het doen ontstaan van een kind dat hij bij iedere IVF-aanvraag (tevens) onderzoekt of er, rekening houdend met de belangen van het eventuele toekomstige kind, sprake is van een contra-indicatie voor toepassing van kunstmatige voortplanting?

Het stellen van een dergelijke contra-indicatie is volgens sommigen onacceptabel. Zij zien daarin een onaanvaardbare schending van het beginsel van respect voor de autonomie van de patiënt, en van de in diverse verdragen geproclameerde vrijheid om een gezin te stichten, ook wel aangeduid als het 'recht op voortplanting'. Zij vrezen ook een ideologische vooringenomenheid en ongegronde vooroordelen van de kant van de arts. De critici wijzen er tenslotte op dat mensen die 'op de normale manier' kinderen kunnen krijgen evenmin vooraf op hun geschiktheid worden beoordeeld - een 'voortplantingsbrevet' is niet vereist.

Deze kritiek acht ik, met de KNMG-commissie Medische Ethiek, niet overtuigend.¹¹ Respect voor de autonomie van wensouders mag dan een groot goed zijn, dit beginsel mag niet worden verabsoluteerd. De arts zal bij zijn beslissing steeds de belangen van het eventueel te verwekken kind moeten meewegen. Ik vermoed dat niemand serieus wil verdedigen dat een hulpverlener een vrouw die behept is met (secundaire) infertiliteit aan een kind moet helpen indien zij verslaafd is aan heroïne, zich in het recente verleden schuldig heeft gemaakt aan kindermishandeling, en er sprake is van een groot herhalingsrisico. De vrijheid inzake voortplanting, of het recht op voortplanting (een zogenaamd vrijheidsrecht), kan niet zomaar worden gebruikt als fundament van een recht op hulp bij voortplanting (of van een 'recht op een adoptiekind') - een zogenaamd 'positief claimrecht'. Anders gezegd: de plicht om iemand niet te hinderen bij de uitoefening van zijn vrijheidsrecht kan niet worden vertaald in de plicht om iemand die 'van nature' niet in staat is om zijn vrijheidsrecht te effectueren, van dienst te zijn bij het slechten van deze natuurlijke hindernis. Hiermee is niet beweerd dat een plicht tot hulp bij voortplanting niet bestaat, maar slechts dat deze plicht, voorzover zij bestaat, een andere grondslag heeft dan het vrijheidsrecht inzake voortplanting, bijvoorbeeld de plicht om anderen - met name mensen met een handicap - wel te doen. Een eventuele plicht tot hulp bij voortplanting, correlerend met een gerechtvaardigde aanspraak op hulp bij voortplanting, geldt echter slechts 'prima facie', niet absoluut. De arts heeft tevens de plicht om rekening te houden met de belangen van het toekomstige kind. Het - reële - risico dat vooroordelen als selectiecriteria worden gebruikt is een reden om te waken voor vooroordelen - niet om (niet-medische) selectiecriteria categorisch uit te bannen. En tenslotte: wie argumenteert op basis van de ongelimiteerde vrijheden van vruchtbare mensen gaat voorbij aan het specifieke van de onderhavige hulpverleningssituatie: een arts wordt gevraagd zich in te zetten voor het doen ontstaan van een kind. Zou hij het hanteren van contra-indicaties a priori afwijzen - met een verwijzing naar 'de natuurlijke gang van zaken' - dan onttrekt hij zich aan de (mede-)verantwoordelijkheid die zijn engagement noodzakelijk met zich meebrengt, en degradeert hij het toekomstige kind tot een 'quasi-Therapeuticum'.

Ik onderschrijf dan ook het standpunt van de commissie Kunstmatige Voortplanting, later overgenomen door de KNMG-commissie Medische Ethiek, dat de arts - in overleg met het multidisciplinair behandelingsteam en met de medisch-ethische commissie van de instelling - onder omstandigheden, rekening houdend met de belangen van het eventueel te verwekken kind, een contra-indicatie mag of zelfs moet stellen.¹² Het valt overigens op dat de commissie Kunstmatige Voortplanting zich in haar stellingname beperkt tot het belang van het kind bij een gunstig opvoedingsklimaat en, daaraan gerelateerd, tot de zogenaamde psychosociale contra-indicatie. De KNMG-commissie daarentegen stelt expliciet (zij het in de marge) dat er ook medische redenen kunnen zijn waarom een arts niet aan IVF wil meewerken. Deze commissie denkt daarbij bijvoorbeeld aan situaties 'waarin een der ouders een ernstige erfelijke aandoening heeft waar het kind waarschijnlijk eveneens mee zal worden belast.(...) De arts kan dan verplicht zijn hulp te weigeren

of zelfs actief in te grijpen.¹³ Het belang van het toekomstige kind bij een 'goede kans op een gunstige ontwikkeling' vraagt inderdaad dat niet alleen wordt gekeken naar het opvoedingsklimaat, maar ook naar medische risicofactoren.

Terzijde merk ik op, dat de genoemde commissies van de Gezondheidsraad en de KNMG niet expliciet ingaan op de vraag *hoe* de arts, die om toepassing van kunstmatige voortplanting wordt gevraagd, mag of moet nagaan of sprake is van een ernstig risico voor het welbevinden van het toekomstige kind. De meest directe bron van informatie is natuurlijk een gesprek met de patiënten. Volgens de Britse 'Code of Practice' echter is dit niet voldoende: de arts moet bij ieder verzoek om hulp bij voortplanting contact opnemen met de huisarts van de betreffende wensouders, en hem vragen of hij weet heeft van (ernstige) risicofactoren voor het welbevinden van het gewenste kind.¹⁴ (De Code doelt hierbij onder andere op een verleden van kindermishandeling en op het risico dat erfelijke aandoeningen worden doorgegeven). De arts moet, aldus de Code, voor het benaderen van de huisarts toestemming vragen aan de wensouder(s). Weigeren zij toestemming te geven, dan moet dit worden verdisconteerd bij de beslissing om al dan niet toegang tot kunstmatige voortplanting te verschaffen. Deze procedure vraagt om een nadere discussie. Ik beperk mij hier tot enkele kanttekeningen. Een dergelijke consultatie betekent een inbreuk op de vertrouwensrelatie tussen de wensouders en hun huisarts. Men zou dit kunnen relativeren door er op te wijzen dat de huisarts alleen wordt benaderd indien de wensouders daarin toestemmen. Echter, is wel sprake van een vrije toestemming, als weigering ervan mogelijk leidt tot een blokkade bij de toegang tot kunstmatige voortplanting? Daar staat echter tegenover dat een dergelijke consultatie kan bijdragen aan een geïnformeerde beslissing van de arts over het al dan niet toepassen van kunstmatige voortplanting. Hij zal de wensouders immers vaak onvoldoende kennen om zich een gefundeerd oordeel te kunnen vormen. Het lijkt bovendien niet denkbeeldig dat de wensouders, in hun streven toegang te krijgen tot kunstmatige voortplanting, eventuele risico's verheimelijken. Echter, routinematige consultatie van de huisarts lijkt, in het licht van het gegeven dat zich slechts zelden een situatie zal voordoen waarin sprake is van een ernstige bedreiging van het welbevinden van het eventuele kind, een disproportionele inbreuk in de persoonlijke levenssfeer van de wensouders. Dit laat onverlet dat de voortplantingsarts in een individueel geval, in geval van gerede twijfel, informatie zou kunnen inwinnen bij de huisarts (met toestemming van de wensouders).¹⁵

In het bovenstaande is verdedigd dat een arts die kunstmatige voortplanting toepast rekening moet houden met de belangen van het toekomstige kind. Wat betekent dit nu voor de onderhavige problematiek? Mag (of moet) de arts ten aanzien van HIV-seropositieve wensouders een contra-indicatie stellen? En ten tweede: mag (of moet) de arts wensouders met een onbekende HIV-status vooraf laten testen op HIV?

2.3.2 De verantwoordelijkheid van de arts: een casus

Medio 1991 publiceerde het BMJ een casus, ingezonden door een groep artsen uit Londen.¹⁶ Kort samengevat komt de casus neer op het volgende. Een 31-jarige vrouw en haar vijf jaar oudere partner meldden zich voor onderzoek naar en behandeling van hun (secundaire) infertiliteit. Twee jaar tevoren hadden zij zich op HIV laten testen. Beiden bleken HIV-seropositief. In reactie op de vraag om hulp bij voortplanting, werd door de hulpverleners informatie verstrekt over het natuurlijk beloop van HIV en over de kans op verticale transmissie. Zich volledig bewust van de implicaties van een en ander, vroeg het paar om de infertiliteitsbehandeling. Het behandelend team liet weten dat dit niet mogelijk was vanwege de ethische aspecten.

Deze casus zonden Heineman en ik destijds (in 1993) toe aan de twaalf Nederlandse IVF-centra die toen een art.18 vergunning hadden, met de vraag of in een dergelijke situatie een contra-indicatie zou worden gesteld. Van zeven centra ontvingen wij een reactie. Het antwoord luidde in alle gevallen bevestigend. Het lijkt aannemelijk dat de meeste, zo niet alle, in Nederland bij IVF betrokken artsen behandeling van een HIV-seropositief paar afwijzen. Uit de reacties bleek overigens dat de redenen om in dergelijke gevallen van behandeling af te zien verschillen. Terwijl men in sommige centra argumenteert in termen van de risico's voor het eventuele kind, stelt men in andere centra de gezondheidsrisico's voor het personeel centraal. Dit laatste acht ik, zoals gezegd, een dubieuze weigeringsgrond.

Bij het innemen van een standpunt moeten, kijkend naar de belangen van het kind, twee soorten risico's worden verdisconteerd, namelijk een medisch risico en een psychosociaal risico. Deze risico's zijn in belangrijke mate afhankelijk van de stand van de wetenschap met betrekking tot het risico op verticale transmissie van HIV enerzijds en de behandelingsmogelijkheden van personen met HIV/AIDS anderzijds. Ontwikkelingen in de stand van de wetenschap terzake kunnen gevolgen hebben voor de ethische afweging van de onderhavige risico's. In het onderstaande volgt eerst het commentaar dat ik eerder met Heineman schreef bij de bovenstaande casus en bij standpunten terzake in de literatuur. Dit commentaar is uiteraard gebaseerd op de toenmalige stand van de wetenschap. Aan het slot van de paragraaf komt aan de orde of recente veranderingen in de stand van de wetenschap gevolgen hebben voor de ethische beoordeling van onderhavige casuïstiek.

Het medische risico bestaat in de kans dat het kind pre- of perinataal wordt besmet. De grootte van het risico was begin jaren negentig nog niet helemaal duidelijk. De kans op verticale transmissie bedroeg volgens een 'European Collaborative Study' 12,9%.¹⁷ In brede kring ging men er echter van uit dat dit een onderschatting was. Zo gaan deskundigen wat betreft Nederland uit van een risico van ongeveer 20%.¹⁸ Over het natuurlijk beloop van een HIV-infectie viel nog maar weinig met zekerheid te zeggen. De prognose voor besmette kinderen was volgens de deskundigen niet eenduidig, maar som-

ber.¹⁹ Ongeveer een derde van de besmette kinderen werd volgens de beschikbare gegevens reeds in het eerste levensjaar ernstig ziek, in tenminste de helft van de gevallen met de dood als gevolg. Sommige deskundigen schatten destijds dat ongeveer de helft van de besmette kinderen voor het vijfde levensjaar zou overlijden. De rest van de kinderen zou wellicht nog geruime tijd verder kunnen leven (er waren zelfs enkele perinataal besmette kinderen bekend bij wie pas op 11-jarige leeftijd de diagnose AIDS werd gesteld), zij het met de voortdurende dreiging van een ontijdige dood ten gevolge van de onvermijdelijke infecties voor ogen.

Het psychosociale risico is gelegen in de kans dat het kind op (zeer) jeugdige leeftijd wordt geconfronteerd met ernstig zieke ouders en zelfs wees wordt. De gemiddelde tijdsduur tussen het moment van infectie en het manifest worden van de ziekte bedroeg destijds bij volwassenen plusminus tien jaar. Dit betekent dat de volgens vele deskundigen belangrijkste conditie die nodig is voor een gunstige ontwikkeling van het kind, namelijk: dat het kind kan opgroeien in een leefsituatie die zich kenmerkt door continuïteit en stabiliteit, ernstig werd bedreigd. Het viel overigens op dat in discussies over 'voortplanting en HIV' vaak eenzijdig werd gekeken naar de kans op verticale besmetting, en onvoldoende aandacht bestond voor dit psychosociale risico.

Twee commentatoren bij de casus stonden kritisch of zelfs afwijzend ten aanzien van het stellen van een contra-indicatie. De ethicus Seedhouse verdedigt het uitgangspunt dat alle patiënten met een medische indicatie moeten worden behandeld.²⁰ Alleen wanneer sprake is van schaarse middelen, zou men daarvan mogen afwijken, en bij de selectie van patiënten 'negative factors', zoals de mogelijke geboorte van een besmette baby, mogen betrekken. Seedhouse wekt daarmee de indruk dat de kans op de geboorte van een kind met HIV alleen een te verdisconteren 'negative factor' is in zoverre dit de schaarste aan middelen voor de gezondheidszorg zou kunnen vergroten. Deze benadering acht ik onhoudbaar. Zij impliceert dat het morele gezichtspunt wordt verwisseld met (gereduceerd tot) een gezondheidseconomisch gezichtspunt. Immers, binnen een moreel perspectief moet een ernstige bedreiging van het toekomstperspectief van het besmette kind op zich, los van overwegingen rond schaarste of overvloed, als een negatieve factor moeten worden beschouwd. De opvatting dat de arts rekening moet houden met de conditie van het toekomstige kind (uitsluitend) met het oog op een verantwoorde allocatie van middelen, niet omdat hij zich iets gelegen moet laten liggen aan het subjectieve welbevinden van het kind, staat op gespannen voet met de hierboven (2.3.1) geschetste beroeps-ethiek van de arts die kunstmatige voortplanting toepast.

Het tweede commentaar is afkomstig van de arts Huengsberg. Hij bepleit dat het besmette paar toegang krijgt tot kunstmatige voortplanting omdat de kans op infectie van het kind relatief gering is; statistisch gezien zullen immers (volgens de toenmalige inzichten) vier van de vijf kinderen niet besmet worden. Bovendien: als een kind op jonge leeftijd zijn ouders verliest, zijn vaak verwanten beschikbaar voor de opvang van het kind. Een

besmette vrouw die een kind wenst verdient dan ook, aldus Huensberg, 'the understanding she would get if she had any other potentially terminal illness, or had chosen to take the risk of any other congenital condition. Our job is to provide support to help her to enjoy the experience of motherhood as fully and as long as possible.'²¹

Wat hiervan te denken? Huensberg lijkt, anders dan Seedhouse, de verantwoordelijkheid van de arts jegens het toekomstige kind niet te ontkennen. Echter, naar zijn mening zijn de risico's voor het welbevinden van het toekomstige kind in de onderhavige casus te klein om een contra-indicatie op zijn plaats te achten. Wij raken hier aan het gegeven dat algemene normen en richtlijnen - in dit geval met betrekking tot de verantwoordelijkheid van de arts - in concrete situaties soms verschillend kunnen worden geïnterpreteerd en toegepast. Het ontbreken van objectieve standaarden voor de morele taxatie van de uiteenlopende risico's voor het kind betekent onvermijdelijk dat er een grijs gebied bestaat waarin de risico's voor de een excessief zijn, maar voor de ander nog net aanvaardbaar. Met betrekking tot de casus week mijn standpunt af van dat van Huensberg - mijns inziens zou hier het stellen van een contra-indicatie aangewezen zijn. De besmetting van beide wensouders impliceerde niet alleen een aanzienlijke kans dat het kind besmet zou raken (destijds geschat op 20%), maar ook dat het kind deel zou uitmaken van een 'dying family'. HIV-seropositieve wensouders waren immers, bij de toenmalige stand van de wetenschap, waarschijnlijk ten dode opgeschreven. De manier waarop Huensberg dit psychosociale risico in zijn afweging verdisconteert acht ik onbevredigend, om niet te zeggen stuitend. Het is gelukkig waar dat, zoals hij opmerkt, verwanten vaak inspringen wanneer een kind op jeugdige leeftijd wees wordt. Echter, of verwanten even gauw bereid zullen zijn zich over het weeskind te ontfemen indien het besmet is - en mogelijk al ernstig ziek - moet nog maar blijken.²² Bovendien is, los van het verhoopte medeleven van verwanten, het overlijden van beide ouders - de 'significant others' bij uitstek - voor een kind een zeer traumatische ervaring. Een belangrijk element van verantwoord ouderschap bestaat mijns inziens daarom in de bereidheid én *het vermogen van wensouders om hun ouderlijke taken te vervullen*.²³ Bij HIV-seropositieve wensouders zal dit vermogen, indien zij, zoals begin jaren negentig nog waarschijnlijk was, na een aantal jaren AIDS ontwikkelen, snel afnemen. Bij HIV-seropositiviteit van *beide* wensouders bestond er een aanzienlijk risico dat het kind voortijdig 'alleen op de wereld' zou zijn. Met betrekking tot de toegang tot kunstmatige voortplanting moet, zo verdedigde ik, de arts, of er nu sprake is van (een combinatie met) gezondheidsrisico's voor het toekomstige kind of niet, van hulp bij voortplanting afzien indien naar verwachting niet tenminste één van de wensouders in staat zal zijn het kind gedurende zijn hele jeugd te verzorgen en op te voeden. Toegepast op de onderhavige casus was het psychosociale risico op zich - los van het medische risico - mijns inziens een vanuit moreel oogpunt dwingende reden om van hulp bij kunstmatige voortplanting af te zien. De Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' sloot zich onlangs bij dit standpunt aan.²⁴ Zou hulp bij voortplanting dan wél verantwoord zijn indien slechts één van de wensouders

HIV-seropositief zou zijn? De kans dat het kind op jeugdige leeftijd wees wordt is dan in ieder geval sterk verkleind, ervan uitgaand dat het paar veilig vrijt. Voor een moreel oordeel is het wellicht van belang onderscheid te maken tussen situaties waarin alleen de wensmoeder besmet is, en situaties waarin de wensvader besmet is. Is de wensmoeder besmet, dan is het oordeel over hulp bij voortplanting afhankelijk van de morele taxatie van (1) de kans op verticale transmissie en (2) het risico dat het kind op jeugdige leeftijd een van de ouders (de moeder) verliest. Vele hulpverleners zouden, zo leerde navraag, vanwege deze combinatie van risico's ook hier hulp bij kunstmatige voortplanting weigeren, ook al is het verlies van één van de ouders voor het kind vermoedelijk minder traumatisch dan het verlies van beide ouders. In deze lijn stelde een werkgroep van de 'European Society for Human Reproduction and Embryology' dat een arts van 'assisted procreation' moet afzien wanneer de vrouw besmet is met HIV.²⁵ De risico's waren mijns inziens dusdanig groot dat artsen hier naar eer en geweten kunnen weigeren medeverantwoordelijkheid te dragen voor het doen ontstaan van een kind. Echter, anders dan in bovengenoemde situatie, waarin beide wensouders besmet zijn, betwijfelde ik of het zonder meer moreel onverantwoord zou zijn om in dit geval hulp bij kunstmatige voortplanting te verlenen - een 'goede' reden voor weigering is niet per se een 'dwingende' reden. Is het onredelijk om te verdedigen dat hulp zou mogen plaatsvinden, indien de gezonde (HIV-seronegatieve) wensvader verklaart het risico aan te durven en bereid te zijn optimaal voor het kind te zorgen indien het onverhoopt besmet ter wereld mocht komen (en eventueel op jeugdige leeftijd zijn moeder verliest)?

Is alleen de wensvader besmet, dan wordt, zo verdedigde ik destijds, de afweging zo mogelijk nog complexer. Immers, voor de hulpverlener rijst dan de vraag of hij het risico mag nemen dat *door zijn toedoen* - bijvoorbeeld via de door hem verrichte transfer van pre-embryo's - de wensmoeder, en via haar eventueel ook nog het kind, besmet raakt (raken). De kans op verticale transmissie is in dit geval kleiner dan wanneer de wensmoeder besmet is (de vrouw zal immers lang niet altijd besmet raken door de hulpverlening), maar de kans dat het kind vroegtijdig wees wordt is hier (iets) groter, aangezien de hulpverlening de vrouw kan infecteren. Voor de meeste artsen zal KID hier een voor de hand liggende optie zijn.

Niet-directiviteit: de arts als marionet?

Het uitsluiten van besmette wensouders van de toegang tot IVF kan niet alleen ter discussie worden gesteld op grond van een andere/permissievere morele taxatie van de risico's van hulpverlening (zoals bij Huengsberg), maar, althans zo lijkt het, ook - en meer principieel - op basis van de eis dat de hulpverlener zich niet-directief dient op te stellen ten aanzien van wensouders. Deze eis maakt, zoals bekend, deel uit van het beroepsethos van de erfelijkheidsvoorlichter. Het is volgens een gezaghebbende verklaring van de American Society of Human Genetics primair de taak van de counselor om de hulpvrager te helpen (1) bij het verkrijgen van een juist begrip van de relevante feiten en mogelijke

opties én (2) bij het handelen overeenkomstig de eigen beslissing van de hulpvrager, dat wil zeggen: bij het realiseren van diens voorkeur.²⁶ Het beginsel van de niet-directiviteit speelt ook een rol in beschouwingen over het counsellen van HIV-seropositieve paren met kinderwens en, met name, van zwangere HIV-seropositieve vrouwen. De arts zou zich moeten beperken tot het verschaffen van informatie over (onder andere) het risico op verticale transmissie, en niet mogen adviseren om van zwangerschap af te zien respectievelijk de zwangerschap af te laten breken.²⁷ Naar mijn mening verschilt de verantwoordelijkheid van een arts ten aanzien van HIV-besmette *vruchtbare* personen met kinderwens sterk van zijn verantwoordelijkheid in situaties waarin besmette personen *onvruchtbaar* zijn en zich met een verzoek om kunstmatige voortplanting tot hem wenden. In het eerste geval zijn uitsluitend de besmette wensouders verantwoordelijk voor de keuze die zij inzake het verwekken van een kind of het uitdragen van een zwangerschap maken. In het andere geval speelt daarnaast de verantwoordelijkheid van de arts. Sommigen zouden wellicht willen verdedigen dat de arts de verantwoordelijkheid heeft om onvruchtbare, besmette, wensouders desgewenst aan een kind te helpen; 'Immers, eist het tweede element van de bovengenoemde verklaring van de ASHG niet dat de arts patiënten (met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind) moet helpen bij het realiseren van hun voorkeur?' Binnen deze interpretatie wordt de arts gemanoeuvreed in de rol van geweten-loze handlanger van de patiënt. De commissie 'Erfelijkheid' van de Gezondheidsraad stelt terecht dat dit tweede aspect slechts geclausuleerd geldt; de eis van niet-directiviteit wil niet zeggen dat de arts zonder meer moet meegaan met ieder verzoek van de patiënt - de arts is immers gehouden aan de professionele normen van zijn beroepsgroep.²⁸

In de context van kunstmatige voortplanting betreffen deze normen onder andere de verantwoordelijkheid van de arts om rekening te houden met de belangen van het eventuele kind en om, wanneer deze belangen ernstig in het gedrang komen, van hulp bij kunstmatige voortplanting af te zien.

Slechte tijden, goede tijden?

Bovengenoemd standpunt werd door Heineman en mij uitdrukkelijk als een *voorlopig* standpunt gepresenteerd. Onder invloed van nieuwe therapeutische, diagnostische en/of preventieve mogelijkheden zou de afweging immers anders kunnen (of wellicht zelfs moeten) uitvallen. Van de destijds verwachte ontwikkelingen lijkt er inmiddels een aantal realiteit geworden. In het onderstaande licht ik deze ontwikkelingen kort toe. Vervolgens komen de mogelijke implicaties ervan voor de toegang tot hulp bij voortplanting aan de orde.

Ten eerste: in 1994 werd bekend dat de kans op verticale transmissie sterk kan worden verkleind (van ongeveer 25% tot 8%) wanneer HIV-seropositieve zwangeren AZT gebruiken.²⁹ Via een verlossing met een keizersnede en door af te zien van het geven van borstvoeding wordt het risico verder beperkt tot ongeveer 5%.³⁰ Inmiddels wordt be-

smette zwangeren een combinatie van antiretrovirale middelen voorgeschreven. Deskundigen verwachten dat de kans op verticale transmissie hierdoor zal dalen tot ongeveer 2%. (persoonlijke mededeling dr K. Boer.) Harde gegevens terzake zijn nog niet beschikbaar. Ten tweede: dankzij nieuwe geneesmiddelen blijft de behandeling van besmette personen de laatste tijd niet zonder aanzienlijk succes.³¹ Combinatietherapie, en met name 'triple'-therapie (ook wel aangeduid als 'HAART': 'highly active antiretroviral therapy'), resulteert in veel gevallen in een zo sterke vermindering van de viruspopulatie in het lichaam van de patiënt dat geen meetbare hoeveelheden virus meer in het bloed worden aangetroffen. Dan stabiliseert de afbraak van het immuunsysteem of treedt zelfs herstel op. De 'triple'-therapie resulteert bij veel HIV-seropositieve patiënten in een wezenlijke vertraging van het optreden van AIDS, en kan bij AIDS-patiënten zowel de ernst van ziekte als de sterfte aanzienlijk terugdringen.³² Hoewel vooralsnog minder gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot de resultaten van de behandeling van HIV-seropositieve kinderen met deze therapie verwachten deskundigen dat ook hier de levensverwachting en kwaliteit van leven zullen toenemen.³³

Ten derde kunnen semen-opwerkprocedures ('schoonwas'-), die de kans op overdracht van HIV verkleinen, uitkomst bieden wanneer de wensvader HIV-seropositief is.³⁴ Eventueel kan men, om het risico verder te verkleinen, aansluitend het zaad direct screenen op de aanwezigheid van HIV met behulp van de polymerase ketting-reactie (PCR).³⁵

Het is duidelijk dat op een aantal fronten aanmerkelijke vooruitgang is geboekt: op verschillende manieren kan de kans op verticale transmissie worden verkleind, de prognose voor besmette ouders is aanmerkelijk beter dan voorheen, waardoor het psychosociale risico voor het eventuele kind is beperkt, en ook het kind dat onverhoopt toch wordt besmet heeft naar verwachting een betere prognose. Wat betekent dit nu voor het onderhavige probleem? Is het verantwoord het restrictieve beleid, waarbij besmette wensouders geen toegang krijgen tot IVF, aan te passen?

Uitgangspunt voor de discussie over een eventueel permissiever toegangsbeleid moet zijn dat een aanzienlijk gereduceerde kans op verticale transmissie *op zich* onvoldoende rechtvaardiging biedt om bij besmette wensouders kunstmatige voortplanting toe te passen. Gegeven de hierboven verdedigde regel: 'geen kunstmatige voortplanting indien er een groot risico is dat het kind op jeugdige leeftijd wees wordt.', is immers ook de vraag aan de orde of het toekomstperspectief voor besmette ouders voldoende is verbeterd.

Van belang voor de te maken afweging is dat al de genoemde positieve ontwikkelingen omgeven zijn met restrisico's en onzekerheden. Ik beperk mij tot enkele hoofdpunten. Wat betreft het gebruik van antiretrovirale middelen tijdens de zwangerschap geldt om te beginnen dat preventie van verticale transmissie niet in alle gevallen lukt - al is het restrisico, zeker in geval van de triple-therapie, waarschijnlijk laag (ongeveer 2%). Probleem is, ten tweede, dat over eventuele teratogene, en vooral, carcinogene effecten van AZT nog onvoldoende bekend is, al stemmen recente bevindingen hoopvol.³⁶ Deze onzekerheid wringt te meer omdat de meerderheid van de foetussen die wordt blootgesteld aan

de mogelijke risico's van dit middel niet besmet zal raken (ook niet als de zwangere vrouw geen AZT gebruikt). Over mogelijke schadelijke effecten van de geneesmiddelen die in combinatie met AZT worden gebruikt is nog minder bekend. Hoe moet men dit risico afwegen? Als een HIV-seropositieve vrouw al zwanger is staat men met de rug tegen de muur, en ligt het in de rede dat men bij de afweging van de mogelijke (lange termijn) risico's van AZT tegen het preventieve voordeel ervan het laatste het zwaarst laat wegen. Echter, men zou kunnen verdedigen dat de afweging *voorafgaand* aan de zwangerschap anders uit ziet: doet de arts er goed aan mee te werken aan het ontstaan van een situatie (in casu een zwangerschap) waarin met noodgedwongen moet grijpen naar medicijnen die zich mogelijk op termijn ontpoppen als een vergif? Bovendien bestaat het risico dat een kind dat ondanks de prenatale combinatie-therapie onverhoopt besmet raakt resistent wordt, zodat de betreffende antiretrovirale middelen niet helpen wanneer het besmette kind te zijner tijd echt behandeling nodig heeft.³⁷

Ook wat betreft de verbeterde prognose van HIV-seropositieven is niet alles goud wat er blinkt. Hoewel er duidelijk sprake is van een vermindering van de sterfte en een verbetering van de kwaliteit van de gewonnen levensjaren bij volwassenen, zijn er volgens de Gezondheidsraadcommissie 'Kanaliserend van aidsbehandeling' duidelijke beperkingen.³⁸ De huidige geneesmiddelen dienen volgens een patiënt-onvriendelijk schema te worden ingenomen, en hebben tal van onaangename of zelfs gevaarlijke bijwerkingen, waaronder misselijkheid, diarree, en anorexia. Soms is het daarom nodig om de behandeling met een van de middelen te staken. Ook bij adequaat gebruik van de medicijnen treedt bij sommige patiënten toch onvoldoende remming van de vermenigvuldiging van het HIV op, gepaard aan een verdere verslechtering van hun gezondheidstoestand. Met betrekking tot de behandeling van kinderen is eveneens een waarschuwing tegen al te groot optimisme op zijn plaats. In de termen van de ethicus Arras: '... the advent of effective early intervention against HIV infection in children holds out the possibility of transforming HIV infection from a nearly uniformly fatal illness into a chronic, yet extremely burdensome, disease.'³⁹ Het gegeven dat met de triple-therapie bij besmette kinderen nog maar betrekkelijk weinig ervaring is opgedaan betekent ook dat nog onvoldoende duidelijk is hoe men deze nieuwe geneesmiddelen bij veelal zeer jonge kinderen moet doseren. Zowel over- als onderdosering is allerm minst denkbeeldig, met als risico medicijnvergiftiging respectievelijk de ontwikkeling van resistentie.⁴⁰ Zowel voor volwassen patiënten als voor kinderen geldt dat de effecten van HAART op lange termijn vooralsnog onbekend zijn. En 'last but not least': vanwege de forse belasting van de triple-therapie (een zeer strikt schema, en allerlei bijwerkingen) kan therapie-trouw (compliance) een groot probleem vormen, met als gevolg resistentie.⁴¹ Tenslotte is de effectiviteit van het 'schoonwassen' van semen van besmette wensvaders nog niet bewezen. Ook de waarde van de PCR-test in dit verband staat, aldus de gynaecoloog Tournaye, nog niet vast.⁴²

Wat nu: doen of laten? In zijn recente beschouwing verdedigt Tournaye dat een fertili-

teitsbehandeling van een seropositieve vrouw ten stelligste moet worden afgeraden.⁴³ Belangrijke argumenten zijn voor hem 'het grote risico op neonatale transmissie' en het letale karakter van de aandoening. Tournaye doet met deze argumentatie onvoldoende recht aan de geschetste ontwikkelingen, die zowel het medische als het psychosociale risico voor het kind aanzienlijk beperken. Dit neemt niet weg dat in het licht van de restrisico's en onzekerheden een afwijzend standpunt niet onredelijk is - men kan artsen die op safe willen spelen moeilijk verwijten dat zij al te scrupuleus zijn. Echter, tegelijk valt te verdedigen dat nu een permissiever toegangsbeleid aanvaardbaar is - men kan artsen die (onder nader te bepalen voorwaarden) hulp bij voortplanting aan HIV-seropositieve wensouders zouden willen overwegen moeilijk verwijten dat zij een loopje nemen met hun beroepsethiek, in casu met hun verantwoordelijkheid om rekening te houden met de belangen van het eventuele kind. De - reeds eerder aarzelend bepleite - ruimte om hulp bij voortplanting te bieden wanneer slechts één van de wensouders HIV-seropositief is, is mijns inziens door de toegenomen mogelijkheden tot zowel preventie als behandeling groter geworden. En lag eerder een afwijzend standpunt ten aanzien van hulp bij voortplanting aan HIV-besmette *paren* volstrekt in de rede, in het licht van de nieuwe ontwikkelingen geldt ook hier dat een *goede* reden om van hulp bij voortplanting af te zien niet per se een moreel *dwingende* ('overriding') reden is.

Tot slot van deze paragraaf enkele opmerkingen over de voorwaarden waaronder hulp bij voortplanting aan HIV-seropositieve wensouders aanvaardbaar kan zijn. De gynaecologen Rojansky en Schenker stellen dat HIV-seropositieve wensouders die opteren voor hulp bij voortplanting moeten worden gecounseld met betrekking tot het risico op verticale transmissie, de beschikbare behandelingen voor moeder en kind, de preventieve mogelijkheden en 'issues related to infancy and childhood (orphaned or infected children)'.⁴⁴ De bepleite counseling dient, zo begrijp ik, het nemen van een geïnformeerde, weloverwogen beslissing door de wensouders te bevorderen. Deze counseling is uiteraard een noodzakelijke voorwaarde voor eventuele hulp bij voortplanting in geval van HIV-seropositiviteit, maar is vanuit ethisch oogpunt geen voldoende voorwaarde. Uitgaande van de verantwoordelijkheid van de arts om rekening te houden met de belangen van het eventuele kind moeten aan hulp bij voortplanting additionele voorwaarden worden overwogen, waaronder de volgende:

- de wensouders zijn bereid het risico op verticale transmissie te beperken. Van belang in dit verband is met name het gebruik van antiretrovirale middelen tijdens de zwangerschap⁴⁵;
- indien *beide* wensouders HIV-seropositief zijn, en zij al in het stadium verkeren waarin anti-retrovirale middelen geïndiceerd zijn, dienen deze middelen bij tenminste één van hen gunstige resultaten te hebben. Deze voorwaarde is van belang om het psychosociale risico voor het eventuele kind te beperken. De precieze operationalisering van deze voorwaarde
- met name de parameters, en de duur van de periode waarin gunstige resultaten aantoon-

baar moeten zijn - vergt nader beraad;

- indien beide ouders besmet zijn, moeten men redelijkerwijs kunnen aannemen dat zij bereid én in staat zijn tot therapie-trouw, ook op langere termijn. Ook deze (nader te operationaliseren) voorwaarde dient de bescherming van de psychosociale belangen van het toekomstige kind.

2.3.3 Wel of niet testen: de HIV-test als voorwaarde?

2.3.3.1 Inleiding

In de hierboven besproken casus wist de arts dat de wensouders seropositief waren. Dat is uiteraard een uitzonderlijke situatie; de arts zal in de regel in het ongewisse verkeren over de HIV-serostatus van wensouders. Wat dan? De arts zal in ieder geval de HIV-problematiek aan de orde moeten stellen. Men moet daarbij onderscheid maken tussen informatie *verschaffen* en informatie *vergaren*. Het eerste aspect, het informeren van de patiënt over de risico-factoren voor HIV en over de risico's van HIV voor het nageslacht, is niet controversieel. Volgens bijvoorbeeld de Nationale Commissie AIDS-Bestrijding ligt hier een belangrijke taak van artsen ten overstaan van (vruchtbare) wensouders. Zij stelt: 'Het is van groot belang dat vrouwen die proberen zwanger te worden ... en mannen die een kind willen verwekken, een indruk hebben van de kans dat zij geïnfecteerd zijn met het AIDS-virus, zodat zij zelf kunnen inschatten of zwangerschap verantwoord is.'⁴⁶ De commissie wijst in dit verband met name op de voorlichtende taak van de huisarts. Het moge duidelijk zijn dat deze verantwoordelijkheid ook geldt voor een arts die met een verzoek om kunstmatige voortplanting wordt geconfronteerd. Het aan de orde stellen van de HIV-problematiek door deze laatste is *bovendien* aangewezen in verband met zijn '*rol-specifieke*' verantwoordelijkheid om, voorafgaand aan de eventuele assistentie bij kunstmatige voortplanting, na te gaan of er sprake is van risico-factoren die het welzijn van het eventuele kind ernstig kunnen bedreigen. Deze verantwoordelijkheid vraagt van de arts dat hij probeert informatie te *vergaren*. Het gesprek over HIV heeft hier dus een *dubbele* ratio, en krijgt daarmee ook een gedeeltelijk andere inhoud; het is niet alleen gericht op een geïnformeerde beslissing van de *wensouders* inzake voortplanting, maar ook op het bevorderen van een geïnformeerde en verantwoorde beslissing van de *arts* inzake *hulp* bij (kunstmatige) voortplanting.

De arts kan deze rol-specifieke verantwoordelijkheid, toegespitst op de HIV-problematiek, op verschillende manieren gestalte geven. Bij een *minimale* invulling zou hij zich er bijvoorbeeld toe kunnen beperken de wensouders te vragen of zij in het verleden risico hebben gelopen op een HIV-infectie. In het verlengde daarvan zou hij wensouders kunnen vragen of zij al eens getest zijn op HIV, en zo ja, wat de uitslag was van de test. Hebben zij zich laten testen, en was de uitslag 'positief', dan zou de arts toepassing van kunstma-

tige voortplanting kunnen weigeren, of aan bepaalde voorwaarden kunnen binden (bijvoorbeeld het voornemen van de besmette vrouw om tijdens de zwangerschap antiretrovirale middelen te gebruiken). In andere gevallen zou de arts binnen dit model in beginsel toegang tot kunstmatige voortplanting kunnen verschaffen. Echter, als de wensouders antwoorden dat zij zich nooit hebben laten testen, of dat zij blijkens de eerder ondergane HIV-test seronegatief zijn, kan de arts van mening zijn dat hij onvoldoende zekerheid heeft. Immers, dat iemand zich nog nooit heeft laten testen, is geen bewijs voor een laag risico op een HIV-infectie. Bovendien is het denkbaar dat wensouders een 'positief' resultaat van een eerder ondergane test voor de arts verheimelijken, zeker als zij vermoeden of weten dat een eerlijk antwoord kan resulteren in het stellen van een contra-indicatie. (Mede) tegen deze achtergrond geven vele hulpverleners een *zwaardere* invulling aan hun rol-specifieke verantwoordelijkheid: zij vragen alle, of tenminste bepaalde, wensouders om de HIV-test te ondergaan.

Hiermee ben ik aangekomen bij de centrale vraag van dit hoofdstuk: is het moreel verantwoord dat artsen, met een beroep op de belangen van het eventueel te verwekken kind, aan patiënten met een onbekende HIV-status vragen of zij de HIV-test willen ondergaan, en dat zij weigeraars van de test - alsmede patiënten die alsdan besmet blijken te zijn - uitsluiten van kunstmatige voortplanting? Kort gezegd: is het moreel verantwoord om, met een beroep op het voorkómen van leed voor het toekomstig kind, de HIV-test te hanteren als voorwaarde of 'selectiemiddel'? Ik becommentarieer eerst twee pogingen om een dergelijk testbeleid te 'ont-problematiseren'.(2.3.3.2) Nadat is aangetoond dat er sprake is van een moreel probleem, voorzie ik de drie mogelijke beleidsopties van commentaar.(2.3.3.3)

2.3.3.2 De HIV-test als voorwaarde: geen vuiltje aan de lucht?

Sommige (buitenlandse) gynaecologen lijken van mening dat het testen van wensouders op HIV eigenlijk geen ethisch probleem oproept. Daarbij kunnen twee opvattingen worden onderscheiden. De *eerste* opvatting kan als volgt worden samengevat: 'wie A zegt en HIV-seropositieve wensouders weigert te behandelen - of slechts onder voorwaarden wil behandelen - moet ook B zeggen, dat wil zeggen zekerheid zien te krijgen omtrent de HIV-status van wensouders'. De term 'moet' suggereert dat hier sprake zou zijn van een eis van de morele logica, met andere woorden dat het beamen van A zonder tevens B te beamen blijkt geeft van een ethisch incoherente positie. Van een dergelijke dwingende morele logica is geen sprake. Immers, aan het testen van wensouders op HIV (als voorwaarde voor toegang tot hulp bij voortplanting) kleven *specifieke* morele problemen, zodat dit beleid niet simpelweg kan worden gerechtvaardigd door erop te wijzen dat HIV-seropositieve wensouders van kunstmatige voortplanting mogen of (onder omstandigheden) zelfs moeten worden uitgesloten. Een ethische evaluatie van dit testbeleid vraagt dus om aandacht voor de morele aspecten van de HIV-test. Daarbij is primair van belang hoe testen op HIV zich verhoudt tot de plicht van de arts om zijn patiënt wel te doen, of

tenminste geen schade te berokkenen, tot de plicht om de privacy van de patiënt te respecteren, en tot het principe van respect voor de autonomie van de patiënt.

Sommige gynaecologen suggereren dat het testen van wensouders bij de toegang tot kunstmatige voortplanting geheel in overeenstemming is met deze drie morele eisen. Uit het onderstaande moge blijken dat ook deze - tweede - poging om dit testbeleid te 'ont-problematiseren' tot mislukken gedoemd is.

A. Weldoen

Normaalgesproken vindt medisch onderzoek plaats in het belang van de patiënt. De arts heeft het beste voor met zijn patiënt. Sommige gynaecologen die de HIV-test hanteren bij de toegang tot kunstmatige voortplanting, proberen dit beleid te rechtvaardigen langs deze lijn. Zo benadrukt Craft dat wensouders die HIV-seropositief blijken te zijn hun voordeel kunnen doen met deze wetenschap, aangezien zij kunnen profiteren van behandeling voordat de ziekte manifest wordt.⁴⁷ Het is dan ook niet verwonderlijk dat Craft van zijn patiënten verwacht dat zij erkennen dat de HIV-test ook *in hun eigen belang* is. Dit is een vertekende voorstelling van zaken. Dit geldt zeker in de tijd dat Craft dit standpunt innam, en de 'triple'-therapie nog niet bestond. Maar ook nu deze therapie wel beschikbaar is, is de genoemde redenering om verschillende redenen aanvechtbaar. In de eerste plaats is het niet zo dat antiretrovirale therapie bij alle asymptomatische seropositieve personen zo vroeg mogelijk moet worden gestart om een optimaal resultaat te hebben. Bij een asymptomatische infectie bepalen de ernst van de immuundeficiëntie, uitgedrukt in het aantal CD4-cellen, en de viruslast, uitgedrukt in het aantal copieën van HIV-RNA per ml plasma, of al dan niet therapie geïndiceerd is. Er zijn nog onvoldoende klinische onderzoeksresultaten die het geven van antiretrovirale therapie bij HIV-seropositieven zonder symptomen met een CD4-celaantal $> 500 \times 10^6/l$ en een relatief geringe viruslast rechtvaardigen. Utrechtse onderzoekers concluderen dan ook: 'in de vroege fase van de HIV-infectie wegen derhalve op dit moment de nadelen van anti-HIV-therapie (de bijwerkingen en de selectie van resistente virusvarianten) vermoedelijk zwaarder dan de mogelijke voordelen.'⁴⁸ Ten tweede: het eventuele medische voordeel van 'testen-en-behandelen' zou ook kunnen worden bereikt indien de patiënt zich *nadat* hij toegang heeft verkregen tot kunstmatige voortplanting zou laten testen. Tenslotte: tegenover de eventuele medische winst voor HIV-besmette personen staan reële *nadelen*. Niet alleen zullen zij (waarschijnlijk) geen toegang krijgen tot hulp bij voortplanting, ook bestaan er, ondanks de verbeterde prognose, aanzienlijke risico's in psychosociaal opzicht (angst voor de toekomst, dreigend isolement, etc.), en worden zij geconfronteerd met indringende problemen rond de vraag wie zij op de hoogte moeten brengen van de eigen HIV-status. Bovendien bestaat het gevaar van nadelige gevolgen bij de toegang tot bepaalde maatschappelijke voorzieningen, zoals levensverzekeringen.

De conclusie is onontkoombaar: het aanbod van de HIV-test als voorwaarde bij de toegang tot kunstmatige voortplanting is niet zonder meer te beschouwen als een weldaad

jegens de wensouders.

B. Respect voor (informationele) privacy

Het is, zoals hierboven aangegeven, in brede kring aanvaard dat de arts moet nagaan of er sprake is van grote risico's voor het welbevinden van het eventuele kind. De KNMG-commissie wijst er op dat niet iedere vorm van toetsing van de wensouders een onaanvaardbare schending betekent van hun recht op privacy. Dit zal, aldus de commissie, (mede) afhangen van 'het karakter en de inhoud van de toetsing. Geschiedt dit marginaal, of vindt een uitgebreide toetsing plaats?'⁴⁹ Onder een marginale toetsing verstaat de commissie het toetsen op die condities welke strikt noodzakelijk zijn voor een mogelijk gunstige ontwikkeling van het kind. Hiervan uitgaand verstaat de commissie onder een uitgebreide toetsing vermoedelijk een toetsing waarbij de situatie van de wensouders systematisch wordt doorgelicht op de aanwezigheid van condities waarvan het *denkbaar* is dat zij *mogelijk* een *geringere* kans op een gunstige ontwikkeling van het kind impliceren. Dit onderscheid moet mijns inziens verder worden verfijnd, omdat er niet-uitgebreide vormen van toetsing bestaan die allesbehalve marginaal zijn - zoals het testen van wensouders op HIV. Een dergelijke test dringt, zeker indien het initiatief daartoe niet uitgaat van de betreffende wensouders, diep binnen in hun privacy. Van belang is hier vooral de zogenaamde *informationele* privacy, waarvan het recht om 'niet te weten' een belangrijk element is. Het is goed denkbaar dat sommige wensouders zich (vooralsnog) liever niet zouden laten testen, omdat zij niet geconfronteerd willen worden met een onverhoopt 'positieve' uitslag van de test. Men kan natuurlijk stellen dat het ondergaan van de test vrijwillig is, zodat van een schending van het recht van de wensouders om niet te weten in het geheel geen sprake is. Het probleem is echter dat in de onderhavige context geen sprake is van een geheel vrijwillige keuze (zie aanstonds). Dit betekent dat het hanteren van de HIV-test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting wel degelijk op gespannen voet staat met het recht om 'niet te weten'.

C. Respect voor autonomie

Hoe verhoudt de HIV-test als voorwaarde zich tot de morele eis van respect voor de persoon van de patiënt, meer speciaal tot de eis om diens zelfbeschikkingsrecht te respecteren? Het is duidelijk dat een *niet-vrijwillige* test (dat wil zeggen buiten medeweten van de patiënt) haaks zou staan op deze eis. Van niet-vrijwillig testen in het kader van de toegang tot kunstmatige voortplanting is echter, voorzover bekend, geen sprake. Immers, patiënten wordt *gevraagd* of zij ermee accoord gaan dat hun HIV-status wordt bepaald. Er is dus, zo stelt men, sprake van vrijwillig testen. Maar hoe vrijwillig is vrijwillig, wanneer een weigering van de test resulteert in een weigering van de behandeling? Willen wensouders toegang krijgen tot de behandeling, dan moeten zij zich laten testen. Ook al is er dan nog geen sprake van *gedwongen* (on-vrijwillig) onderzoek, van echte vrijwilligheid is evenmin sprake. Wij hebben hier te doen met een mengvorm, die in de literatuur wordt

aangeduid met termen als 'gemengd vrijwillig', of een 'coercive offer'. Hiermee is duidelijk dat het hanteren van de HIV-test als voorwaarde voor de toegang tot kunstmatige voortplanting op gespannen voet staat met de eis van echt vrijwillige toestemming.

De *conclusie* luidt dat de HIV-test als voorwaarde bij de toegang tot kunstmatige voortplanting op gespannen voet staat met drie morele principes die het handelen van de arts jegens zijn patiënt betreffen. Daarmee is echter nog niet gezegd dat dit test-beleid moreel onaanvaardbaar is. Immers, de genoemde plichten zijn wel zwaarwegend, maar niet absoluut; het zijn zogenaamde 'prima facie' plichten, dat wil zeggen plichten die bij morele conflicten kunnen worden 'overspeeld', indien daar zwaarwegende redenen voor zijn. Mogen artsen een test-beleid hanteren waarbij zij deze morele principes 'tussen haakjes zetten'?

Bij de beantwoording van deze vraag moeten wij voor ogen houden wat vanuit moreel oogpunt kenmerkend is voor de context van kunstmatige voortplanting: de 'voortplantings-dokter' heeft niet slechts te maken met de hulpvragers - en met de morele beginselen die zijn relatie met deze hulpvragers normeren - maar óók met *het kind* dat eventueel door zijn handelen tot ontstaan wordt gebracht - en dus met zijn professionele verantwoordelijkheid om in geval van ernstige risico's voor het welbevinden van het kind van hulp bij kunstmatige voortplanting af te zien, of slechts onder voorwaarden hulp te verlenen. Er kan daarom sprake zijn van een *moreel conflict* tussen enerzijds de genoemde plichten ten aanzien van de wensouders en anderzijds de plicht om te bezien of er sprake is van condities - in casu seropositiviteit van een of beide wensouders - die de kans van het eventuele kind op een gunstige ontwikkeling ernstig bedreigen.

2.3.3.3 Drie beleidsopties

Op de vraag: 'mogen artsen de HIV-test hanteren als voorwaarde of selectie-middel bij de toegang tot kunstmatige voortplanting?' zijn drie antwoorden mogelijk: 'zij mogen dit nooit', 'zij mogen dit altijd', of 'zij mogen dit onder bepaalde omstandigheden'. In het verlengde van deze antwoorden zijn er dus drie beleidsopties: nooit de test als voorwaarde voor hulp aanbieden, universeel testen (alle wensouders), of selectief testen (een subgroep van de wensouders). De keuze van de meest verantwoorde optie vraagt om een inventarisatie en afweging van de morele en praktische 'pros and cons' van de verschillende opties. Dat is gemakkelijker gezegd, dan gedaan. De pluriforme praktijk in binnen- en buitenland is de resultante van verschillend uitgevallen afwegingen. Zoals uit het onderstaande moge blijken, hebben alle drie de opties hun sterke kanten; *geen* van de opties kan simpelweg als onredelijk of onverantwoord worden gediskwalificeerd. Elk van de opties heeft ook zijn nadelen, zijn 'morele prijs'.

A. Nooit de test als voorwaarde aanbieden

Voor alle duidelijkheid: deze optie laat onverlet dat wensouders uit eigen beweging om de

HIV-test kunnen vragen, teneinde een geïnformeerde beslissing te kunnen nemen over het al dan niet verwekken van een kind. (De arts zou in dat geval de test kunnen laten verrichten. Hij zou tevoren wel duidelijk moeten maken dat een eventuele 'positieve' uitslag van de test gevolgen heeft (of kan hebben) voor de toegang tot kunstmatige voortplanting, met andere woorden, dat de test - anders dan mogelijk bedoeld door de wensouders - zou kunnen leiden tot uitsluiting van hulp bij voortplanting.) Deze optie sluit evenmin uit dat de arts de HIV-test 'vrijblijvend' aanbiedt, dat wil zeggen zonder sancties te verbinden aan een eventuele weigering van de test. Waar het bij deze eerste beleidsoptie dus om gaat is dat de arts de test niet mag aanbieden als *voorwaarde* voor hulp bij voortplanting. Het praktische voordeel van deze optie is de inzichtelijkheid; er wordt een duidelijke gedragslijn uitgezet. Het morele pré is dat dit testbeleid (het meest) in overeenstemming is met de morele principes die de arts-patiënt-relatie normeren (zie 2.3.3.2); de eventuele voorkeur van wensouders om (nog) niet op de hoogte te raken van hun mogelijke seropositiviteit, wordt optimaal gerespecteerd. Niettemin heb ik ernstige bedenkingen bij het standpunt (ingenomen door onder andere Rojansky en Schenker ⁵⁰) dat de arts nooit de test als voorwaarde zou mogen hanteren. Ik licht deze toe aan de hand van een *casus*: de arts krijgt een verzoek om kunstmatige voortplanting van wensouders die in het verleden beiden intraveneus drugs hebben gebruikt. Omdat zij daarbij zelden schone naalden gebruikten is er sprake van een sterk verhoogd risico op een HIV-infectie - en dus van een conflict van plichten. De bedreiging van de medische en psychosociale belangen van het toekomstige kind is in dit geval zo reëel, dat het aanbieden van de test als voorwaarde gerechtvaardigd is, al introduceert dit een zekere druk op de wensouders om de test te ondergaan.⁵¹

Bij deze stellingname spelen ook *praktische* overwegingen een rol. Immers, wat zou de arts anders kunnen doen (dan het aanbieden van de test)? Hij zou het paar uiteraard om te beginnen kunnen voorlichten over 'HIV en voortplanting', opdat de wensouders zich rekenschap geven van hun verantwoordelijkheid voor het welzijn van het eventuele kind (zie 2.3.3.1). Hij zou eventueel een stap verder kunnen gaan, en een appèl doen op het paar om zich te laten testen (te onderscheiden van het aanbieden van de test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting, al impliceert ook een dergelijk appèl een zekere druk, namelijk *morele* druk). Maar wat als noch deze informatie, noch dit appèl voor de wensouders aanleiding is om te vragen om de test of om af te zien van het verzoek om hulp bij voortplanting? Er zijn dan twee mogelijkheden. De arts kan ten eerste 'gewoon' meewerken aan kunstmatige voortplanting. Vele artsen zullen dit, in verband met de risico's voor het kind, in strijd achten met hun beroepsethiek. Zij zullen - de tweede mogelijkheid - met een beroep op de belangen van het kind weigeren om hulp bij voortplanting te verlenen. Een dergelijke weigering acht ik in de onderhavige casus zeker verantwoord. Ik neem aan dat ook tegenstanders van het aanbieden van de test als voorwaarde dit standpunt kunnen onderschrijven. Maar waarom zou het weigeren van de behandeling in dit geval wél verantwoord kunnen zijn en het aanbieden van de test als

voorwaarde niet? *Beide* opties creëren druk op de wensouders om zich te laten testen. Immers, de wensouders zullen uit een (met genoemde redenen omklede) weigering van hulpverlening concluderen, dat het ondergaan van de HIV-test de toegang tot hulp bij voortplanting alsnog kan vrijmaken. Als de arts niet *zelf* expliciet op deze opening wijst - conform de vermeende plicht om het aanbieden van de test als voorwaarde achterwege te laten - kunnen wensouders 'uit eigen beweging' om de test vragen. Echter, men kan zich in dat geval afvragen of het initiatief wel echt van de ouders uit gaat; de vraag komt hier immers niet voort uit de wens van de patiënt om een geïnformeerde keuze inzake voortplanting te maken, maar uit de wens om de blokkade bij de toegang tot kunstmatige voortplanting op te heffen. Zo gezien leidt de eerste beleidsoptie onder omstandigheden, voorzover daarbij, bedoeld of onbedoeld, de vraag van de patiënt om de test wordt 'uitgelokt', tot een beleid dat *de facto* dicht aansluit bij het (selectief) aanbieden van de test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting. Weliswaar is bij het 'uitlokken' van de vraag van de wensouders om de test geen sprake van een 'coercive offer', maar van een geheel vrijwillig verzoek is evenmin sprake - de wensouders vragen dit 'noodgedwongen'. Drang op wensouders om te vragen om de HIV-test kan slechts *geheel* worden voorkomen door in alle gevallen, ongeacht de grootte van de kans dat de wensouders seropositief zijn, 'gewoon' hulp bij voortplanting te bieden. Een dergelijk beleid is discutabel, en kan, vanwege de rol-specifieke verantwoordelijkheid van de arts, niet als (moreel) verplichtend worden voorgehouden.

Indien er inderdaad goede redenen zijn om de eerste beleidsoptie af te wijzen, rest de vraag welke van de beide alternatieven de voorkeur verdient: universeel of selectief testen?

B. Universeel testen

Om te beginnen: universeel testen heeft, vergeleken met selectief testen, enkele duidelijke praktische én morele voordelen. Het eerste voordeel is dat dit beleid, net als de eerste beleidsoptie, een inzichtelijke, eenvoudige, gedragslijn uitzet. Dit is een praktisch voordeel, in zoverre dit de arts hoofdbrekens bespaart over de vraag wie hij precies wel en wie hij niet zou moeten vragen om zich te laten testen. Het kan ook een *moreel* voordeel zijn, in zoverre dat universeel testen enkele problemen rond rechtvaardigheid en privacy vermijdt, problemen die voortdurend op de loer liggen wanneer selectief wordt getest. (Deze problemen komen aanstonds aan de orde bij de bespreking van selectief testen). Een ander voordeel van universeel testen is, aldus de voorstanders, dat dit beleid het meest effectief is wat betreft het identificeren van HIV-seropositieve wensouders. Dit is uiteraard juist. Het is overigens niet zo dat universeel testen *uitsluit* dat de arts hulp bij kunstmatige voortplanting biedt aan met HIV besmette wensouders; de 'window fase' impliceert immers dat mensen die recentelijk besmet zijn niet als zodanig worden opgemerkt. Bovendien komen, zij het zeer sporadisch, fout-negatieve uitslagen voor. Er lijkt op dit punt dus slechts een gradueel verschil te bestaan tussen universeel en selectief

screenen. De *grootte* van het verschil in effectiviteit is sterk afhankelijk van de bij selectief testen gehanteerde selectie-criteria - waarover aanstonds meer. Wat hier ook van zij, het is niet juist om, zoals de voorstanders van universeel testen soms suggereren, de effectiviteit als enige criterium te hanteren bij het kiezen van de beste beleidsoptie. Aan universeel testen kleven immers vanuit moreel oogpunt belangrijke bezwaren.

Het *eerste* punt van kritiek is reeds impliciet aanwezig in het hierboven verdedigde standpunt, dat het hanteren van de test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting, ondanks de daarmee gegeven schending van morele principes die de arts-patiënt-relatie normeren, verantwoord is indien de arts weet, of op goede gronden vermoedt, dat de wensouders een *verhoogd risico* hebben op een HIV-infectie. Alleen dan kan de arts aannemelijk maken dat hij staat voor een conflict van plichten, waarbij de verantwoordelijkheid met betrekking tot het eventuele kind zou moeten prevaleren. Bij artsen die het testen van *alle* wensouders rechtvaardigen met een beroep op hun verantwoordelijkheid jegens het eventuele kind, dat wil zeggen op een conflict van plichten, is naar mijn mening sprake van een inflatoir gebruik van de notie 'conflict van plichten'.

Het *tweede* bezwaar tegen universeel testen hangt samen met het gegeven dat een HIV-infectie nog steeds zeer weinig voorkomt buiten de bekende risico-groepen. Het testen van mensen uit groepen met een lage HIV-seroprevalentie leidt zoals bekend tot relatief veel *fout-positieve* uitslagen. Ook indien men, zoals gebruikelijk, een bevestigingstest toepast (zoals de Western Blot, eventueel in combinatie met andere, onderling onafhankelijke, bevestigingstesten), resteert een (klein) aantal fout-positieve uitslagen. Bovendien wordt men soms geconfronteerd met sera met moeilijk te interpreteren reactiepatronen ('*niet-diagnostische*' testresultaten).⁵² In dergelijke gevallen is het gebruikelijk de bevestigingstest na enige tijd te herhalen. In de tussenliggende periode zal het betreffende individu waarschijnlijk zeer ongerust zijn, ook al nemen deskundigen aan dat niet-diagnostische testresultaten bij personen die *niet* behoren tot de risico-groepen waarschijnlijk negatief zijn.

Als *derde* bezwaar kan worden aangevoerd dat universeel testen kostbaar is, en dat, gegeven de in ons land nog steeds lage incidentie van HIV-seropositiviteit, moet worden betwijfeld of dit beleid kosten-effectief is.

Wellicht ten overvloede wijs ik er op dat de genoemde bezwaren niet *categorisch* zijn, maar samenhangen met de momenteel lage HIV-seroprevalentie onder de Nederlandse bevolking in haar totaliteit. Zou deze seroprevalentie onverhoopt aanmerkelijk toenemen, dan zou dit gevolgen kunnen (of zelfs moeten) hebben voor de beoordeling van universeel testen in de onderhavige context. Onder de huidige omstandigheden is universeel testen een discutabele optie. Vooral de eerste twee van de genoemde bezwaren wegen naar mijn mening zwaar. Of deze bezwaren overwegend zijn, dat wil zeggen: reden om de voorkeur te geven aan *selectief* testen, kan slechts worden uitgemaakt na de evaluatie van deze laatste beleidsoptie.

C. Selectief testen

Het morele *voordeel* van deze beleidsoptie is dat de arts de ruimte heeft om, wanneer hij weet of op goede gronden vermoedt dat wensouders een verhoogd risico hebben op een HIV-infectie, zijn verantwoordelijkheid jegens het eventuele kind waar te nemen, waarbij tegelijk de nadelen van universeel testen worden omzeild. Als *nadeel* van selectief testen noemt een aantal gynaecologen dat 'sommige besmette wensouders door de mazen van het net heen zullen glippen.'⁵³ De grootte van deze kans is sterk afhankelijk van (1) de criteria die men hanteert voor selectief testen (strikte of ruime criteria?), en (2) van de (effectiviteit van de) methoden die men aanwendt om te achterhalen of wensouders vallen binnen de gedefinieerde risicogroepen waarbij het hanteren van de HIV-test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting verantwoord zou zijn.

Hiermee raak ik aan enkele belangrijke vragen rond selectief testen, vragen die nopen tot een nadere discussie om te bezien of, en zo ja hoe, aan deze beleidsoptie op een verantwoorde manier gestalte kan worden gegeven. *Ten eerste*: indien de arts de HIV-test alleen dan als voorwaarde zou mogen stellen wanneer hij weet of vermoedt dat de wensouders een 'verhoogd' risico hebben op seropositiviteit, rijst de vraag *hoe hoog* dit risico moet zijn om dit aanbod verantwoord te doen zijn. Volstaat het dat het risico *enigszins* verhoogd is (bijv. 0,2%), of moet het risico sterk verhoogd zijn (bijv. 10%)? Is niet iedere grens arbitrair? Dit is een eerste 'grensprobleem'. *Ten tweede*: waar men de grens ook trekt, vanuit moreel oogpunt geldt in ieder geval de eis dat de criteria (deze grens) consequent worden toegepast. Het beginsel van *rechtvaardigheid* verzet zich tegen een willekeurige toepassing, waarbij het ene paar wel wordt getest, en een ander paar, met een vergelijkbaar risico, zonder meer toegang krijgt tot kunstmatige voortplanting. *Ten derde*: de arts zal vaak niet bij voorbaat weten of bij wensouders sprake is van een dusdanig verhoogd risico dat het hanteren van de test als voorwaarde verantwoord zou zijn. Pogingen om dit te achterhalen zijn niet moreel indifferent, aangezien zij stuiten op het morele beginsel van *respect voor privacy*. Waar ligt de grens tussen aanvaardbare en onaanvaardbare inbreuken op iemands privacy? Een tweede 'grensprobleem'. In het onderstaande ga ik, aan de hand van een voorstel voor selectief testen, nader in op deze problemen.

Onder andere de Amerikaanse artsen Stein en Rosene hebben een lijst van risico-factoren (-indicatoren) opgesteld waarmee de identificatie van HIV-seropositieve vrouwen zou kunnen worden verbeterd.⁵⁴ De methode is bedoeld voor de identificatie van besmette zwangere vrouwen. Wat is deze lijst waard in de onderhavige context?

Een eerste set van 'clues' betreft de '*sexual and social history*' van de patiënt, anders gezegd: gedragingen en omstandigheden die een verhoogd risico op HIV impliceren. Hierbij gaat het er in feite om of de patiënt behoort tot een van de 'klassieke' risicogroepen. Dit is, zoals bekend, het geval wanneer de vrouw met vuile naalden intraveneus drugs (heeft) gebruikt, of een partner heeft die intraveneus drugs (heeft) gebruikt,

wanneer zij 'unsafe sex' heeft bedreven, wanneer zij verbleven heeft in landen waar AIDS endemisch is of een partner heeft die aldaar verbleven heeft, en wanneer zij of haar partner tussen 1978 en 1985 bloed of bloedproducten heeft ontvangen. Een tweede set van 'clues' betreft de '*clinical history*' van de patiënt. Stein en Rosene denken hierbij om te beginnen aan symptomen die frequent voorkomen bij HIV-seropositieve patiënten, zoals onverklaard gewichtsverlies, 'nachtzweeten', orale candidiasis en regelmatig terugkerende vulvovaginale candidiasis. Een tweede risicofactor in dit verband is de aanwezigheid van andere SOA.⁵⁵ De reden hiervoor is niet alleen dat de wijze van overdracht van HIV en van andere SOA identiek is (gedrag dat leidt tot de 'klassieke' SOA kan ook leiden tot besmetting met HIV), maar vooral ook dat de *vatbaarheid* (de biologische gevoeligheid) van HIV-seronegatieve personen voor een HIV-infectie wordt *vergroot* door de aanwezigheid van andere seksueel overdraagbare micro-organismen, met name als er sprake is van ulceratieve SOA (herpes, syfilis, en dergelijke).

Is deze methode om mensen met een verhoogd risico te identificeren bruikbaar en wenselijk bij de toegang tot hulp bij voortplanting? Stel dat de arts *reeds weet* dat er om een van de bovengenoemde redenen sprake is van een verhoogd risico. Is het dan verantwoord, of zelfs aan te bevelen, om de test als voorwaarde aan te bieden? Naar mijn mening kan deze vraag niet met een eenduidig ja of nee worden beantwoord. Ik spits deze vraag toe op drie van de genoemde risico-factoren (-groepen). Ten eerste: de aanwezigheid van *andere SOA*. Voor het testbeleid bij de toegang tot IVF is een stellingname in deze van groot belang, vooral omdat één van de klassieke SOA, namelijk chlamydia, een belangrijke oorzaak is van tubapathologie. Hoewel personen met klassieke SOA een verhoogd risico hebben op een HIV-infectie, ben ik er niet van overtuigd dat de aanwezigheid van een SOA een goede reden is om de HIV-test als selectie-middel te hanteren bij de toegang tot hulp bij voortplanting. Immers, in ons land is de HIV-seroprevalentie onder homoseksuelen met een SOA nog steeds laag. Zo blijkt uit onderzoek onder bezoekers van een Amsterdamse SOA-polikliniek dat de HIV-seroprevalentie onder heteroseksuele mannen (die nooit gespoten hadden) slechts 0,5% is, en onder vrouwen (die nooit gespoten hadden) slechts 0,1%.⁵⁶ In de rest van Nederland is de HIV-seroprevalentie nog lager. Bovendien: een belangrijke oorzaak van tubapathologie bij vrouwen die opteren voor IVF is, zoals gezegd, een vroegere chlamydia-infectie. Toch is in de centra die wensouders testen tot nog toe slechts zelden een HIV-seropositieve wensouder ontdekt (in de periode tot 1993 slechts drie keer). Ook hieruit blijkt dat de kans op een HIV-infectie bij heteroseksuele SOA-patiënten, hoewel verhoogd, in ons land momenteel nog steeds gering is.

Moet het testen van wensouders met een SOA op grond van deze gegevens worden afgewezen? Ik neig naar een bevestigend antwoord, maar bepleit een nadere discussie. De vraag, of de aanwezigheid van een klassieke SOA een goede reden is om wensouders op HIV te testen, wordt gecompliceerd doordat mogelijk ook *andere* factoren dan de HIV-seroprevalentie onder mensen met een klassieke SOA relevant zijn. In de eerste plaats zijn

er aanwijzingen dat de aanwezigheid van sommige klassieke SOA het natuurlijk beloop van een HIV-infectie, en dus de ontwikkeling van AIDS, zou kunnen versnellen.⁵⁷ Dit kan betekenen dat de kans van een kind met HIV-seropositieve ouders om op jeugdige leeftijd een of beide ouders te verliezen, aanzienlijk toeneemt. Ten tweede zou een infectie met een van de klassieke SOA wellicht een verhoogde kans op verticale transmissie van HIV kunnen impliceren.⁵⁸ Mochten deze vermoedens juist blijken, dan rijst de vraag of het, *ondanks* de lage HIV-seroprevalentie onder wensouders met een klassieke SOA, niet toch verantwoord zou zijn om bij deze wensouders de HIV-test als voorwaarde te stellen, dit in verband met de *extra* grote (medische en psychosociale) risico's voor het kind in geval van een eventuele HIV-seropositiviteit van de ouders.

Ten tweede: met betrekking tot (*ex*-)drugsspuitsters is het van belang om onderscheid te maken tussen vrouwen die in het verleden hebben gebruikt en vrouwen die nog steeds gebruiken. Deze laatste groep komt sowieso niet in aanmerking voor kunstmatige voortplanting vanwege de ernstige risico's voor de psychosociale ontwikkeling van het eventuele kind.⁵⁹ Dit betekent dat de HIV-test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting hier niet aan de orde is. Positief geformuleerd: alleen ten aanzien van vrouwen die *in het verleden* met vuile naalden intraveneus drugs hebben gebruikt, zou overwogen moeten worden de HIV-test als voorwaarde te stellen.

Ten derde: de aanwezigheid van bepaalde *symptomen* die frequent voorkomen bij patiënten die HIV-seropositief zijn. Het probleem is hier dat de genoemde symptomen weinig specifiek zijn: verschijnselen als moeheid en gewichtsverlies hoeven niet te wijzen op ziekte, en als zij dat wel doen, kan het gaan om zeer verschillende aandoeningen, waarvan er vele niet ernstig of volledig te genezen zijn.⁶⁰ Het valt op dat Stein en Rosene zo'n belangrijk gewicht toekennen aan schimmelinfecties. (Chronische) vulvovaginale schimmelinfecties komen zo vaak voor, dat wie deze als criterium voor selectief testen hanteert, in feite quasi-universeel test. Ik ben er echter niet van overtuigd dat de aanwezigheid van genoemde symptomen in het geheel geen rol zou mogen spelen bij het selecteren van wensouders voor de HIV-test. Is het onredelijk de test als voorwaarde te stellen bij (bijvoorbeeld) vrouwen die langdurig gewoond hebben in landen waar AIDS endemisch is, en bij wie de arts *bovendien* enkele van de genoemde symptomen constateert?

In het bovenstaande ging ik er van uit dat de arts reeds weet dat er een of meer risico-factoren voor HIV aanwezig zijn. Dat is 'the simple case', in zoverre daarbij voornamelijk de vraag aan de orde is of het risico op HIV dusdanig verhoogd is, dat het hanteren van de test als selectie-middel verantwoord zou kunnen zijn (het *eerste* van de bovengenoemde 'grensproblemen'). De situatie wordt complexer wanneer de arts *niet* weet of bij de wensouders sprake is van een of meer risico-factoren. Hierbij zal het vooral gaan om risico-factoren behorend tot de 'social and sexual history', waaronder riskant seksueel gedrag. Wil de arts informatie over het al dan niet aanwezig zijn van de betreffende risi-

co-factoren, dan zal hij daarnaar moeten *vragen*. Daarbij rijzen tenminste twee problemen. Ten *eerste*: Het beginsel van respect voor *privacy* eist dat hij geen ongerechtvaardigde inbreuk mag maken op andermans privé-sfeer (-leven). Waar precies de grens ligt tussen gerechtvaardigde en ongerechtvaardigde inbreuken is echter niet eenvoudig aan te geven (het tweede van de bovengenoemde 'grensproblemen'). Vragen naar seksueel gedrag kan in deze context niet zomaar worden beschouwd als een ongerechtvaardigde inbreuk. Het is immers gebruikelijk, want voor het fertiliteitsonderzoek noodzakelijk, dat de arts informeert naar bijvoorbeeld de frequentie van de coïtus. Maar wat als de arts, ten behoeve van de selectie van wensouders voor de HIV-test, vraagt naar *onveilig* seksueel gedrag? Ook dit is mijns inziens, gegeven de rol-specifieke verantwoordelijkheid van de arts, geen ongerechtvaardigde inbreuk op de privacy van de patiënt. Van belang is wel *hoe* de arts zijn vragen formuleert. Hier bestaat uiteraard een breed spectrum van directe en meer indirecte vragen. Tussen de vraag 'Er zijn wensouders die risico's hebben gelopen op een HIV-infectie, hoe ligt dit voor U?', en de vraag 'Bent U prostituee (geweest), of is Uw man 'bi''? ligt een wereld van verschil.

Ik laat dit probleem hier voor wat het is, en signaleer een *tweede*, praktisch, probleem. Het is goed denkbaar dat het voor een aantal patiënten die door een arts naar hun 'seksleven' wordt gevraagd, moeilijk is om helemaal open kaart te spelen, zeker als de vragen betrekking hebben op vormen van seksueel gedrag die in brede kring worden veroordeeld. Interessant in dit verband is het artikel van Stein en Rosene. Aan de ene kant stellen zij de collega-artsen gerust met de mededeling dat '... greater than 90% of patients feel that it is entirely appropriate for physicians to explore these issues.' Even later echter merken zij op dat het vermogen van de arts om te achterhalen of er sprake is geweest van riskant seksueel gedrag, door enkele factoren wordt beperkt, met name door de voorkeur van patiënten om dergelijke gevoelige informatie voor zich te houden.⁶¹ Deze beperking zal vermoedelijk groter zijn in de onderhavige context, aangezien wensouders kunnen vermoeden of zelfs weten, dat openheid over riskant seksueel gedrag problemen kan opwerpen bij de toegang tot kunstmatige voortplanting -'eerst een kind, dan de waarheid'. Hetzelfde geldt natuurlijk met betrekking tot openheid over andere risico-factoren voor HIV. Voor een aantal (buitenlandse) gynaecologen is de ervaring, dat sommige wensouders relevante informatie over hun verhoogde risico op een HIV-infectie voor de arts verheimelijken, een argument om *universeel* te testen bij de toegang tot kunstmatige voortplanting.⁶² Een alternatief, dat nadere discussie behoeft, zou zijn dat de arts in geval van gerede twijfel de *huisarts* van de wensouders (met hun toestemming) vraagt of naar zijn weten sprake is van een verhoogd risico op een HIV-infectie. (zie paragraaf 2.3.1)

De keuze tussen de drie beleidsopties vraagt om het ontrafelen van een Gordiaanse knoop. Iedere optie is problematisch. Het minst bevredigend is de eerste optie: 'de test nooit als voorwaarde aanbieden'. De arts zou, indien hij weet of op goede gronden vermoedt dat

sprake is van een sterk verhoogd risico op HIV, wel hulp bij voortplanting mogen weigeren, maar niet de HIV-test als voorwaarde mogen hanteren, vooral omdat dit laatste zou neerkomen op een 'coercive offer'. Ik betwijfel of dit standpunt consistent is, omdat de eventuele keuze van de wensouders voor de test in *beide* gevallen 'gemengd vrijwillig' is. De eigenlijke keuze betreft dan ook die tussen universeel en selectief testen. Ik geef aan selectief testen het voordeel van de twijfel.⁶³ Natuurlijk: universeel testen verkleint de kans dat besmette wensouders 'door de mazen van het net glippen'. Universeel testen voorkomt ook bij voorbaat de genoemde problemen rond de privacy en, wellicht belangrijker, willekeur bij de selectie van wensouders die de arts wil laten testen. Ook maakt het moeilijke discussies over de te hanteren selectie-criteria overbodig ('wanneer is een verhoogd risico hoog genoeg?'). Universeel testen is op dit moment echter 'the easy way out'. Het is immers niet gezegd dat het onmogelijk is redelijke selectie-criteria te hanteren. Evenmin staat vast dat een willekeurige toepassing van de selectie-criteria bij selectief testen onvermijdelijk is. Deze overwegingen, *in combinatie met* de genoemde bezwaren tegen universeel testen, zijn voor mij reden om voorlopig de voorkeur te geven aan selectief testen. Ik wijs er nogmaals op dat universeel testen blijkens de in 1993 gehouden enquête in zes Nederlandse IVF-centra tot dan toe slechts drie keer leidde tot de identificatie van een besmette wensouder. Daarbij ging het tenminste één keer om een persoon die deel uitmaakte van een risicogroep (bloedtransfusie), en die dus mogelijk ook via *selectief* testen zou zijn geïdentificeerd. Hetzelfde beeld rijst op uit een recente mondelinge navraag bij een van de grootste IVF-centra in ons land: in vijf jaar tijd werden in totaal vier besmette wensouders geïdentificeerd. Drie ervan waren afkomstig uit gebieden waar AIDS endemisch is - deze personen zouden dus ook in het kader van een selectief testprogramma zijn geïdentificeerd (persoonlijke mededeling dr C. Jansen). Universeel testen zou pas serieus overwogen moeten worden indien de HIV-seroprevalentie onder de Nederlandse bevolking onverhoopt aanzienlijk zou stijgen, of wanneer zou blijken dat selectief testen regelmatig resulteert in willekeur, ongerechtvaardigde inbreuken op de privacy, en/of de geboorte van een besmet kind. Wie nu reeds kiest voor universeel testen is het station van selectief testen definitief gepasseerd. Wie nu kiest voor selectief testen, kan, indien nodig, nog altijd overgaan op universeel testen. Uiteraard mag de HIV-test slechts worden aangeboden indien adequate pre- en post-test counseling beschikbaar is, en is een *expliciete, gerichte* toestemming van de betreffende patiënt vereist. Het vragen van een 'carte blanche'-toestemming - 'gaat U er mee accoord dat wij U onderzoeken op de aanwezigheid van enkele SOA?' - is beslist onaanvaardbaar. Recente pleidooien om wat betreft HIV-testen het zogenaamde 'opting out' systeem te introduceren, waarbij patiënten automatisch worden getest, tenzij zij expliciet toestemming weigeren, verdienen evenmin steun.⁶⁴

2.3.3.4 Enkele verwaarloosde problemen

De toepassing van HIV-testen als voorwaarde bij de toegang tot kunstmatige voortplanting roept, of men nu universeel of selectief test, enkele vragen op die om nadere aandacht vragen.

Een *eerste* vraag is op welk moment de HIV-test aan de orde wordt gesteld. Het verzoek om toepassing van een van de vormen van kunstmatige voortplanting vormt in de regel het sluitstuk van een langdurig traject van fertiliteitsonderzoek. Het aanbieden van de HIV-test in het laatste stadium van dit traject betekent dat weigeraars en seropositieve wensouders, wanneer hen de toegang tot hulp bij voortplanting wordt ontzegd, voor niets uitvoerig en onaangenaam medisch vooronderzoek hebben ondergaan. Dit probleem kan in belangrijke mate worden voorkomen door de HIV-test reeds in een vroeg(er) stadium van het traject aan de orde te stellen. Wensouders zouden zodoende tijdig weet hebben van de implicaties van de test voor de toegang tot hulp bij voortplanting. Op basis van deze wetenschap zouden zij kunnen besluiten zich niet aan nader fertiliteitsonderzoek te onderwerpen. Bij wensouders die, in verband met een (voorlopige) weigering van de test of vanwege een 'positief' test-resultaat, (voorlopig) niet voor behandeling in aanmerking zouden komen, zou desgewenst wel nader fertiliteitsonderzoek kunnen plaatsvinden. Ook al hebben zij geen recht op hulp bij voortplanting, zij hebben wel recht op informatie over de oorzaak van hun fertiliteitsprobleem.

Een *tweede* vraag is of men de HIV-test bij wensouders met een 'negatief' resultaat van de eerste test in een later stadium zou mogen of moeten herhalen, en zo ja, hoe vaak. Deze vraag rijst zowel wanneer men vroeg in het traject op HIV test, als wanneer men in het laatste stadium, onmiddellijk voorafgaand aan de eventuele hulp bij voortplanting, test; kunstmatige voortplanting neemt immers in de meerderheid van de gevallen langere tijd in beslag. Achtergrond van deze vraag is niet alleen dat mensen na de eerste test alsnog besmet zouden kunnen raken, maar ook dat een 'negatieve' uitslag van de eerste test geen absolute zekerheid verschaft. Oplossing van dit probleem vraagt om een afweging tussen enerzijds de wens van de arts om 'op safe te spelen' en anderzijds het belang van wensouders om gevrijwaard te zijn tegen de belasting van herhaalde testen.

Het *derde* - mijns inziens belangrijkste - probleem betreft de (mogelijke) precedentwerking van het hanteren van de HIV-test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting. Van belang in dit verband zijn vooral de veelsoortige *genetische* risico's voor het nageslacht. Een 'dwingend aanbod' van de HIV-test levert natuurlijk geen vrijbrief voor het aanbieden van alle mogelijke genetische testen als voorwaarde voor hulp bij voortplanting. De eis van consistentie betekent echter wel, dat testen op HIV de weg opent naar het hanteren van genetisch onderzoek van wensouders als voorwaarde voor hulp bij voortplanting in situaties waarin (mogelijk) aanzienlijke genetische risico's bestaan voor het nageslacht. In verband met eventuele genetische risico's voor het toekomstige kind rijst overigens een specifieke vraag: welke implicaties heeft de mogelijkheid van prenatale diagnostiek of preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) van een bepaalde aandoening?

Zou de arts in geval van hoge genetische risico's voor het toekomstige kind hulp bij voortplanting afhankelijk mogen maken van een eventuele '*intentie-verklaring*' van de wensouders, inhoudend dat zij prenatale diagnostiek zullen laten verrichten en, in geval van een ongunstige uitslag, de zwangerschap zullen laten afbreken? En mag de arts de toegang tot infertiliteitsbehandeling in voorkomende gevallen afhankelijk maken van de bereidheid van de ouders in te gaan op het aanbod van PGD? (Voor deze problematiek verwijs ik naar het hoofdstuk over PGD). Van belang is een nadere discussie over de *grenzen* van een verantwoorde toepassing van genetisch onderzoek als voorwaarde voor hulp bij voortplanting.⁶⁵

2.4 Conclusies en aanbevelingen

De implicaties van de HIV-epidemie voor de toegang tot medische hulp bij voortplanting in het algemeen en IVF in het bijzonder zijn in het normatieve debat over voortplantingstechnologie lange tijd volstrekt onderbelicht. Dit geheel ten onrechte, omdat fundamentele vragen aan de orde zijn in verband met de verantwoordelijkheid van de IVF-arts in relatie tot enerzijds het eventuele IVF-kind en anderzijds de (rechten van) patiënten, in casu wensouders.

Zoals uit de enquête blijkt, wordt mensen die opteren voor IVF in de meerderheid van de IVF-centra in ons land gevraagd de HIV-test te ondergaan, hetzij selectief, hetzij universeel. Mensen die de HIV-test weigeren - alsmede HIV-seropositieven - krijgen geen toegang tot IVF - er is dus sprake van een zogenaamd 'gemengd vrijwillige' test. De meeste in de praktijk gehanteerde argumenten vóór dit testbeleid zijn dubieus. Slechts één argument verdient serieus overweging: het voorkómen van ernstig leed voor het kind.

De vraag of artsen, rekening houdend met hun verantwoordelijkheid jegens het kind dat mede door hun hulp wordt verwekt, IVF zouden mogen of zelfs moeten weigeren aan HIV-seropositieve wensouders kan niet eenduidig worden beantwoord. Een eerste reden voor een gedifferentieerd antwoord is dat het nogal wat uitmaakt *wie* er besmet is: alleen de man, alleen de vrouw, of beiden? Als alleen de man besmet is, biedt het 'schoonwassen' van diens sperma, eventueel in combinatie met de PCR-test, mijns inziens voldoende zekerheid om het er op te mogen wagen.⁶⁶ Is de vrouw besmet, of zijn beide wensouders besmet, dan is het '*a priori*' risico op verticale transmissie ongeveer 25%. In het laatste geval is er bovendien een sterk verhoogd risico dat het kind op jeugdige leeftijd wees wordt. Een tweede reden voor differentiatie betreft het beschikbaar komen van betere mogelijkheden tot preventie van verticale transmissie, en van betere medicatie voor HIV-seropositieve personen. Dit betekent dat zowel het medisch risico als het psychosociale risico voor een toekomstig kind van HIV-seropositieve ouders kleiner is geworden. Waar artsen tot voor kort, in verband met de grote risico's voor het welbevinden van het

eventuele kind, moesten afzien van het verlenen van medische hulp bij voortplanting aan een HIV-seropositief paar, is het verschaffen van toegang tot IVF aan een HIV-besmet paar mijns inziens niet langer bij voorbaat moreel onaanvaardbaar. Een nadere discussie is nodig over de te stellen voorwaarden. Het zou interessant zijn opnieuw een enquête te houden onder de IVF-centra in ons land, met name om te bezien of de verbeterde preventieve en therapeutische mogelijkheden met betrekking tot HIV-AIDS leiden tot bijstellingen van het toegangsbeleid.

Het aanbieden van de HIV-test als voorwaarde voor IVF staat op gespannen voet met (onder andere) het beginsel van respect voor autonomie. Deze praktijk kan desalniettemin worden verantwoord met een beroep op de rolspecifieke verantwoordelijkheid van de IVF-arts om rekening te houden met de belangen van het eventuele kind. Al kunnen de genoemde gunstige ontwikkelingen wat betreft de preventie van verticale transmissie en combinatie-therapie in individuele gevallen wellicht een permissiever toegangsbeleid met betrekking tot HIV-seropositieve wensouders rechtvaardigen, deze ontwikkelingen vormen géén rechtvaardiging voor het laten vallen van de HIV-test als voorwaarde voor toegang tot IVF. De aan een eventuele IVF-behandeling voor HIV-seropositieve wensouders te stellen voorwaarden vereisen immers dat de arts weet welke wensouders 'at high risk' geïnfecteerd zijn, én of zij aan de bedoelde voorwaarden willen en kunnen voldoen.

Universeel testen van wensouders op HIV is onder de huidige omstandigheden disproportioneel. Selectief testen verdient de voorkeur. Een nadere evaluatie moet uitwijzen of de problemen die kleven aan selectief testen op een bevredigende manier kunnen worden opgelost.

Tenslotte is een nadere discussie vereist over de 'timing' van de HIV-test, de eventuele herhaling, en - vooral - over de mogelijke precedentwerking van het hanteren van de HIV-test als voorwaarde voor toegang tot medische hulp bij voortplanting.

Dit hoofdstuk is een bewerking van een artikel dat ik eerder onder dezelfde titel schreef met dr M.J. Heineman (Tijdschrift voor Fertilititsonderzoek 1993;7,nr.4, Bijlage:1-28).

Noten

1. Gezondheidsraad. Advies inzake kunstmatige voortplanting. 's-Gravenhage 1986; Human Fertilisation and Embryology Authority. Code of Practice (London 1991); American Fertility Society. Guidelines for gamete donation: 1993, Fertility and Sterility 1993;59,nr.2,supplement 1:1s-9s.
2. American Fertility Society. Guidelines for in vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer, and related procedures. Fertility and Sterility 1991;56,nr.2:194-197.
3. Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Rijswijk, 1997. De commissie sluit zich aan bij: Wert G de, Heineman MJ. Hulp bij voortplanting in tijden van AIDS, een moreel dilemma. Tijdschrift voor Fertilititsonderzoek 1993;7,nr.4,Bijlage:1-28. Hoewel ik zelf lid was van deze commissie zal ik, ook in de volgende hoofdstukken, bij bepaalde details een kritische kanttekening plaatsen, hetzij omdat ik een conclusie of argumentatie niet volledig kan onderschrijven, hetzij omdat zich inmiddels nieuwe, relevante ontwikkelingen hebben voorgedaan.

4. De Wert, Heineman, a.w.
5. ACOG Committee Opinion: Committee on Ethics. Human immunodeficiency virus infection: physicians' responsibilities. *Obstetrics and Gynecology* 1990;75:1043-1045.
6. Craft I, et al. Routine testing for HIV at infertility clinics. *British Medical Journal* 1991;303:414-415.
7. Brief dr. H.A. van Geuns, d.d. 21 juni 1988.
8. Abusheikha N, Akagbosu F, Marcus S, et al. Screening infertile couples for HIV infection (letter). *Fertility and Sterility* 1998;70:785.
9. Normaalgesproken worden *alle* geaspireerde eicellen geïnsemineerd ten behoeve van de behandeling van de betreffende vrouw. Embryo's die niet in de betreffende cyclus in haar baarmoeder worden geplaatst, kunnen eventueel worden ingevroren, om de 'Take-Home Baby Rate' per eicel-aspiratie te maximaliseren. Men kan natuurlijk stellen: 'Vragen staat vrij; de vrouw die een optimale kans op succes wil, kan toch gewoon donatie weigeren?' Het is echter niet ondenkbaar dat van een verzoek van de arts om eicellen te doneren in de praktijk een zekere drang uitgaat. Zie in dit verband: Wert G de, Evers J.L.H. Eiceldonatie: de schaarse voorbij? *Ethische overwegingen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1993;137:2155-2158.
10. Verg. bijvoorbeeld: Vedder A.H. HIV-infectie en de toegankelijkheid van de gezondheidszorg. CBG, Utrecht 1991/2.
11. KNMG-commissie Medische Ethiek. Verantwoordelijkheid arts bij kunstmatige voortplanting. *Medisch Contact*, 22 dec.1989, 1711-1714.
12. Gezondheidsraad. Kunstmatige voortplanting, 56-60; Zie ook: Human Fertilisation and Embryology Authority, a.w., 3.1-3.VI; Ethics Committee of the American Fertility Society. Ethical considerations of the new reproductive technologies. *Fertility and Sterility* 1986;46,supplement 1:21s-22s.
13. KNMG-commissie, a.w., 1714. Wat men bedoelt met 'actief ingrijpen' blijft onduidelijk. Wij vermoeden overigens dat het woordje 'waarschijnlijk' een 'slip of the pen' is. Immers, zelfs in het geval van dominant erfelijke ziekten kan men niet zeggen dat het kind *waarschijnlijk* aangedaan zal zijn; de kans is immers 'slechts' 50%. Omdat de commissie van mening is dat een psychosociale contra-indicatie (reeds) verantwoord c.q. aangewezen is indien er *ernstige* risico's zijn voor de ontwikkeling van het kind, vermoeden wij dat de commissie dit criterium ook bedoelt te hanteren met betrekking tot *medische* contra-indicaties.
14. Human Fertilisation and Embryology Authority, a.w., 3.18-3.21.
15. Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. Verschuivende grenzen. I. *Nederlands Tijdschrift voor Gynaecologie en Obstetrie* 1995;108:234-240. Zo ook: Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.
16. Smith JR, et al. Infertility management in HIV positive couples: a dilemma. *British Medical Journal* 1991;302:1447. Een van de commentatoren merkt op dat situaties zoals beschreven in de casus -in Engeland- niet zeldzaam zijn. Uit de literatuur is overigens bekend dat een HIV-infectie (en het risico op verticale transmissie) voor veel vrouwen geen reden is om van een (volgende) zwangerschap af te zien. Vgl.: Sunderland A, et al. The impact of human immunodeficiency virus serostatus on reproductive decisions of women. *Obstetrics and Gynecology* 1992;79:1027-1031.
17. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;337:253-260. Dit cijfer heeft betrekking op Europese landen. Er lijken aanzienlijke geografische verschillen te bestaan wat betreft het risico op verticale transmissie van HIV. Zo wordt voor sommige landen in Africa een risico van plusminus 40% genoemd. Deze verschillen hangen mogelijk samen met de aanwezigheid van verschillende (combinaties van) risico-factoren voor verticale transmissie in de diverse gebieden.
18. Mondelinge mededeling dr. P. Bol, Gezondheidsraad.
19. Zie bijvoorbeeld: Oxtoby MJ. Perinatally acquired HIV-infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:609-619; Bennett JV, Rogers MF. Child survival and perinatal infections with human immunodeficiency virus. *American Journal of Diseases of Children* 1991;145:1242-1247.

20. Seedhouse D. Medical ethics. Commentaar opgenomen in: Smith, et al., a.w.
21. Huengsberg M, et al. Routine testing for HIV at infertility clinics. *British Medical Journal* 1991;303:645.
22. Zie voor de problemen rond de opvoeding en verzorging van deze kinderen: Task Force on Pediatric AIDS. Education of children with HIV. *Pediatrics* 1991;88:645-647.
23. Vgl. Arras JD. AIDS and reproductive decisions: having children in fear and trembling. *The Milbank Quarterly* 1990;68:362. Wij geven hiermee een *strikt*ere invulling aan de notie 'verantwoord ouderschap' dan O'Neill: "I shall argue that the (moral, toevoeging GdW/MJH) right to beget ... is not unrestricted, but contingent upon begetters ... having or making some feasible plan for their child to be adequately reared by themselves or by willing others." (onderstreping GdW/MJH.) Wanneer een paar wensouders zich, door een te verwachten ernstige ziekte of vroegtijdig overlijden, niet zelf van de ouderlijke taken zal kunnen kwijten en zich daardoor gedwongen zal zien om de ouderlijke plichten aan derden te delegeren, zou het paar ons inziens van het verwekken van een kind moeten afzien. Zie: O'Neill O. Begetting, bearing and rearing. In: O'Neill O, Ruddick W, eds., *Having children. Philosophical and legal reflections on parenthood*. Oxford University Press 1979, 25.
24. Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.
25. Crosignani PG, et al. Sexually transmitted diseases. *Human Reproduction* 1992;7:1330-1334.
26. American Society of Human Genetics. Genetic counseling. *American Journal of Human Genetics* 1975:140-142.
27. Zie bijvoorbeeld Nationale Commissie AIDS-Bestrijding. Vrouwen en AIDS. 1991. Zie voor een evaluatie van de Amerikaanse discussie terzake: Bayer R. AIDS and the future of reproductive freedom. *The Milbank Quarterly* 1990;68,suppl.2:179-204. Men kan overigens van mening verschillen over de vraag of de arts zich zou moeten beperken tot het verstrekken van uitsluitend de relevante medische gegevens, of dat hij ook mag wijzen op de morele dilemma's van de te maken keuzen. Zie voor een uitvoerige analyse van de norm van de niet-directiviteit hoofdstuk 6.
28. Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. 's-Gravenhage 1989, 78-79. Het 'klassieke' voorbeeld is de weigering om prenatale geslachtsbepaling te verrichten indien daar geen medisch-genetische redenen voor zijn. Zie in dit verband mijn beschouwing over niet-directiviteit.
29. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New England Journal of Medicine* 1994;271: 1925-1930.
30. Gibb DM, MacDonagh SE, Gupta R, et al. Factors affecting uptake of antenatal HIV-testing in London. *British Medical Journal* 1998;316:259-261.
31. Gezondheidsraad. Commissie Kanalisering van aidsbehandeling. Resistentievorming bij het gebruik van HIV-remmende geneesmiddelen. Gezondheidsraad, 1998.
32. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illness in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997;11:1731-1738.
33. Interview van mw N Yap met dr R. de Groot, in: *Monitor* 1998, nr.1, 5-7.
34. Semprini AE, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-1319; Edlin BR, Holmberg SD. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1993;341:570-571. Volgens het meest recente verslag van de groep van Semprini leidden 1461 inseminaties met bewerkt sperma in geen enkel geval tot een besmetting van de vrouw. Zie: Semprini AE, Fiore S, Oneta M, et al. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. Abstracts of the 14th Annual Meeting of the ESHRE, Göteborg 1998. *Human Reproduction* 1998;13, Abstract Book 1:0-176.
35. Brichard N, Galda P, Silvy P, et al. Etude de la localisation du VIH dans le sperme. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:389-391; Marina S, Marina F, Alcolea R, et al. Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* 1998;70:35-39.

36. Editorial. Zidovudine for mother, fetus, and child: hope or poison? *Lancet* 1994;344:207-209. Uit een recente publicatie blijkt dat bij kinderen die tijdens de zwangerschap en kort na de geboorte waren blootgesteld aan AZT gedurende een follow up onderzoek van ruim 5 jaar geen nadelige gevolgen van de behandeling konden worden aangetoond. Zie: Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Journal of the American Medical Association* 1999;281:151-157. De onderzoekers pleiten overigens voor continuering van de follow up om zekerheid te krijgen over eventuele langere termijn effecten.
37. Editorial, a.w.
38. Gezondheidsraad. Commissie Kanalisering, a.w.
39. Arras, a.w.
40. Gezondheidsraad. Commissie Kanalisering, a.w.
41. Id.
42. Tournaye H. Geassisteerde voortplanting en AIDS. *Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek* 1997;11,nr. 4:89-93.
43. Id.
44. Rojansky N, Schenker JG. Ethical aspects of assisted reproduction in AIDS patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1995;12:537-542.
45. Een recent rapport van de Gezondheidsraad stelt dat HIV-besmette personen verwezen moet worden naar artsen die ervaring hebben met het behandelen van een HIV-infectie of AIDS. Dit geldt vooral ook voor zwangeren die HIV-seropositief zijn: uitsluitend geprotocolleerde behandeling door ervaren deskundigen kan minimalisering van de kans op teratogene effecten waarborgen. Zie: Gezondheidsraad. Beraadsgroep Infectie en Immuniteit. Herziening van het HIV-test-beleid. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999.
46. Nationale Commissie AIDS-Bestrijding, a.w.
47. Craft e.a., a.w., 415 (zie noot 6)
48. Borleffs JCC, Esseveld F, Hoepelman IM, Boucher CAB. AIDS; nieuwe ontwikkelingen. II. Behandeling van HIV-infectie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997;141:1036-1043. Cfr.: Hirschel B, Francioli P. Progress and problems in the fight against AIDS. *New England Journal of Medicine* 1998;338:906-908.
49. KNMG-commissie, a.w., 1712.
50. Rojansky, Schenker, a.w.
51. Gezondheidsbelangen van derden kunnen ook in andere contexten een rechtvaardiging bieden voor het hanteren van predictief onderzoek als selectie-middel. Denk bijvoorbeeld het verrichten van pre-symptomatische diagnostiek van later in het leven optredende ziekten bij *sollicitanten*. De commissie 'Erfelijkheid' van de Gezondheidsraad wijst dergelijk onderzoek in het algemeen (terecht) krachtig af, maar acht uitzonderingen op de regel denkbaar. Bij wijze van voorbeeld wijst zij op de sollicitatie van een lid van een 'Huntington-familie' naar de functie van buschauffeur. Aangezien het achterwege laten van de test op dragerschap van het 'Huntington-gen' in dit geval kan resulteren in ernstige, vermijdbare, gezondheidsschade voor de betrokkene en voor derden (in casu passagiers), acht de Gezondheidsraad het onder omstandigheden aanvaardbaar dat de keuringsarts de sollicitant voor de keuze stelt om ofwel een test te ondergaan - gevolgd door uitsluiting van de baan in geval van een 'positieve' uitslag - ofwel zich terug te trekken uit de sollicitatie-procedure. (Gezondheidsraad, Commissie Erfelijkheid, a.w.). In de context van hulp bij voortplanting speelt niet alleen het belang van het toekomstige kind bij gezondheid, maar ook diens belang bij langdurig beschikbare ouders.
52. Verbrugh HA. Gebruik en misbruik van de AIDS-test. In: Vuijsje H, Coutinho R, red., *Dilemma's rondom AIDS*. Amsterdam/Lisse: Swets en Zeitlinger, 1989, 131-149; Jackson JB, et al. Absence of HIV-infection in blood donors with indeterminate Western Blot tests. *New England Journal of Medicine* 1990;322:217-222.

53. Balasch J, et al. Results of routine syphilitic and human immunodeficiency virus (HIV) serology in infertility. *Human Reproduction* 1992;7:970-972.
54. Stein MD, Rosene KA. Clues to enhancing the identification of human immunodeficiency virus-infected women. In: *Obstetrics and Gynecology* 1992;80:317-320. Zie in dit verband ook: Gezondheidsraad. Beraadsgroep Infectie en Immunitet, a.w.
55. Zie ook: Hoof A van, Laga M. HIV-infectie en SOA, wederzijdse beïnvloeding. *SOA-Bulletin* 1991;12,nr.6:6-10.
56. Zie hiervoor: Hoek JAR van den, et al. HIV-prevalentie bij bezoekers van een polikliniek voor SOA en bij een groep prostituees en prostituanten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1992;136:1813-1818. Recenter onderzoek laat zien dat de HIV-prevalentie onder heteroseksuele bezoekers van de Amsterdamse SOA-polikliniek stabiel is. Zie: Pennema JSA, Ameijden van EJC, Henquet CJM, et al. HIV-surveillance op een polikliniek voor seksueel overdraagbare aandoeningen in Amsterdam, 1991-1994; lage en stabiele prevalentie onder heteroseksuele bezoekers. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1995;139:1595-1598.
57. Zie bijvoorbeeld: Golden MP, et al. Activation of HIV by Herpes Simplex Virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1992;166:494-499.
58. Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. Report of a consensus workshop. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1992;5:1019-1029.
59. Dit zou uiteraard moeten gelden voor *alle* gebruikers van hard-drugs, niet uitsluitend voor *intraveneuze* drugsgebruikers. Zie ook: Gezondheidsraad, Kunstmatige voortplanting. 59. Het is bekend dat vrouwen die verslaafd zijn aan hard-drugs regelmatig een intense kindervens hebben, en dat zij hopen dat zwangerschap en moederschap een extra motivatie zullen zijn om de verslaving te doorbreken. Even bekend is helaas dat deze hoop vaak illusoir is. Vgl. Boer K. HIV en zwangerschap: een moeilijke keuze. *SOA-Bulletin* 1989;10,nr.1:3-5.
60. Vgl: Gezondheidsraad: Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. De HIV-test en levensverzekeringen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991.
61. Stein, Rosene, a.w.
62. Balasch e.a., a.w.
63. Dit standpunt is onlangs overgenomen door de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF'. Zie: Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit, a.w.
64. Simpson WM, Johnstone FD, Boyd FM, et al. Uptake and acceptability of antenatal HIV-testing: randomised controlled trial of different methods of offering the test. *British Medical Journal* 1998;316:262-267.
65. Zie voor een eerste aanzet: Wert G de. ICSI en erfelijke mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen. Een ethisch commentaar. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1997;7:54-56.
66. Het afwijzende standpunt van de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' (a.w.) moet gezien de geruststellende bevindingen van de eerste 'trials' met deze methode worden heroverwogen. Zie noot 34.

3 DE POST-MENOPAUZE: SPEELTUIN VOOR DE VOORTPLANTINGSTECHNOLOGIE?

3.1 Inleiding

De meeste IVF-centra in ons land hanteren een leeftijdsgrens voor de vrouw van ongeveer 40 jaar. Achtergrond daarvan is niet dat men goede nota heeft genomen van de opvatting van Plato dat vrouwen tot aan hun veertigste bevoegd zijn kinderen voor de maatschappij voort te brengen, maar het gegeven dat de succeskans van IVF bij oudere vrouwen aanzienlijk kleiner wordt en de risico's voor moeder en kind groter.¹ De rechtvaardiging voor dit beleid is aan het wankelen gebracht toen aan het begin van de jaren negentig bleek dat ook oudere, peri- en postmenopauzale vrouwen een redelijk goede kans op zwangerschap hebben op voorwaarde dat men gebruik maakt van eicellen van een jonge donor.² Bij deze categorie vrouwen kunnen zelfs succescijfers worden behaald die gunstig afsteken bij de prognose van jongere, premenopauzale vrouwen die een IVF-behandeling ondergaan met eigen eicellen. De leeftijd van de donor, niet die van de ontvangende vrouw, blijkt voor de succeskans van IVF-met-donoreicellen de belangrijkste factor.

Met deze nieuwe stap in de 'revolutie van de voortplanting' wordt een dimensie toegevoegd aan het vermogen om de 'timing' van het verwekken van kinderen te beïnvloeden. Dat van uitstel van de zwangerschap door grenzen van de natuur afstel komt, lijkt nu nagenoeg verleden tijd. Vanuit cultuurfilosofisch oogpunt betreft het wellicht een exemplarische innovatie, in zoverre dat het bij uitstek een symptoom is van het streven van de moderne mens om, zoals Descartes het in 'Over de methode' formuleert, 'heer en meester te worden van de natuur'.

De eerste toepassingen van deze methode leidden onmiddellijk tot felle ethische discussie: 'Mag dan alles wat kan?'. Het internationale debat kreeg een nieuwe impuls toen werd bericht dat een Amerikaanse en een Italiaanse vrouw, met behulp van donoreicellen, op de leeftijd van 63 jaar waren bevallen van een kind.³ (Overigens had de Amerikaanse zich toegang verschaft tot de behandeling door de artsen te misleiden omtrent haar werkelijke leeftijd. Bij het 'intake' gesprek had zij een leeftijd van 52 jaar opgegeven. Een slimme meid goochelt met haar leeftijd ...) De ethische discussie heeft (nog) niet geleid tot consensus, zoals moge blijken uit een overzicht van standpunten van ethische commissie en uit wetgeving in enkele landen.

De Canadese 'Royal Committee on New Reproductive Technologies' heeft aanbevolen niet aan het starten van postmenopauzale zwangerschappen mee te werken (behalve als er sprake is van een premature menopauze).⁴ De Amerikaanse 'National Advisory Board on Ethics in Reproduction' (NABER) acht het opzetten van een peri- en postmenopauzale zwangerschap weliswaar bedenkelijk, en bepleit dat deze praktijk 'should be pursued only

with extreme caution', maar is er niet vierkant tegen.⁵ Ook in Europa heerst verdeeldheid. De Franse wetgever heeft bepaald dat IVF met donoreicellen slechts toelaatbaar is bij vrouwen 'en age de procréer'.⁶ De Britse 'Human Fertilisation and Embryology Authority' (HFEA) toont zich echter ambivalent.⁷ Enerzijds acht zij geen leeftijdsgrens nodig en wenselijk, anderzijds zou zij bezorgd zijn als een infertiliteitscentrum regelmatig oudere vrouwen zou behandelen - de HFEA zou in dat geval eisen dat het betreffende centrum deze praktijk zou verantwoorden in termen van 'the welfare of the child'. In ons land hebben zowel de KNMG-commissie Medische Ethiek als de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' gepleit voor een voorwaardelijke, stapsgewijze verhoging van de leeftijdsgrens voor IVF met donoreicellen.⁸ In een aantal Europese landen, waaronder Duitsland, is de peri- en postmenopauzale zwangerschap (vooralsnog) een 'non-issue', aangezien eiceldonatie daar verboden is.⁹

Voorstanders van het bieden van toegang tot IVF-met-donoreicellen aan peri- en postmenopauzale vrouwen stellen dat de kindrewens bij wensouders diepgeworteld is, en dat het vervullen van die wens voor de ouders een bron van grote vreugde is - 'a child is a joy at any age'. Tegenstanders hebben verschillende bezwaren, die vragen om een analyse. Ik begin echter met twee opmerkingen vooraf.

Om te beginnen: dit hoofdstuk betreft eiceldonatie ten behoeve van 'oudere' wensmoeders. De meer algemene ethische discussie over 'coöperatieve' voortplanting en met name over de 'klassieke' eiceldonatie - eiceldonatie ten behoeve van jongere vrouwen, die bijvoorbeeld kampen met een premature menopauze - blijft hier buiten beschouwing. Ik ga er hier 'for the sake of argument' van uit dat er geen doorslaggevende morele bezwaren zijn tegen deze reeds langer toegepaste vormen van ART.¹⁰ Dit laat onverlet dat aan het gebruik van donorgameten in het algemeen en eiceldonatie in het bijzonder ethische aspecten en vragen kleven, die een nadere discussie vergen.¹¹ Ik noem slechts enkele aandachtspunten. Om te beginnen bestaan er onopgeloste (en wellicht onoplosbare) vragen met betrekking tot het recht op informatie van de 'donor'kinderen omtrent hun herkomst.¹² Ook verschillende methoden om donoreicellen te verkrijgen staan ter discussie.¹³ Mag de arts bijvoorbeeld aan onvruchtbare IVF-patiënten vragen of zij 'boventallige' eicellen willen doneren? En zou het aanvaardbaar zijn om eierstokweefsel van dode foetussen of overleden vrouwen/meisjes als bron van eicellen te gebruiken?¹⁴ Bovendien spelen er, indien de eiceldonor behoort tot de intimi van de wensouders, mogelijk risico's in verband met een driehoeksverhouding tussen het jonge kind en 'de twee moeders'. Tenslotte is de medische keuring van kandidaat-donoren omgeven met ethische vragen. Deze betreffen niet alleen het testen op HIV, maar ook het voorafgaande genetisch onderzoek. Vraag is bijvoorbeeld of aansluitend bij de (gebruikelijke) familie-anamnese ook routinematig genetische testen mogen plaatsvinden, bijvoorbeeld op dragerschap van cystische fibrose (taaislijmziekte). (Zie hoofdstuk 9.)

En ten tweede: er is de laatste jaren veel gezegd over de maatschappelijke context van de

vraag om hulp bij voortplanting door oudere wensmoeders, en, in het verlengde daarvan, over de wenselijkheid van maatschappelijke hervormingen die de combinatie van betaalde arbeid en moederschap (op jongere leeftijd) vergemakkelijken. Ik denk hierbij natuurlijk vooral aan de oratie van Te Velde en aan het rapport 'Het late ouderschap' van de Emancipatieraad.¹⁵ Deze maatschappijkritische invalshoek blijft hier buiten beschouwing. Om te beginnen heb ik aan de pleidooien voor hervormingen niets toe te voegen. Maar bovendien denk ik dat de bedoelde hervormingen de vraag van oudere vrouwen om hulp bij voortplanting niet geheel zullen doen verdwijnen. Immers, ten eerste blijkt dat deze hulpvraag niet alleen afkomstig is van vrouwen die hun eerste zwangerschap te lang hebben uitgesteld. Regelmatig gaat het om (eventueel: gescheiden) vrouwen die reeds een kind (van hun eerste partner) hebben, en graag nog een kind (van hun nieuwe partner) willen, of om vrouwen die pas later in hun leven een partner hebben gevonden. En ten tweede is het vermoedelijk 'wishful thinking' om ervan uit te gaan dat vrouwen in een maatschappij die het combineren van betaalde arbeid en jong(-er) moederschap vergemakkelijkt opeens allemaal voor moederschap op jonge(re) leeftijd zullen kiezen. Ik ontken geenszins de noodzaak van bedoelde maatschappelijke veranderingen, maar wel dat de onderhavige problematiek door die veranderingen van de ethische agenda zal verdwijnen. Het persoonlijke is niet altijd politiek.

3.2 Inventarisatie en evaluatie van morele bezwaren

Dit gezegd zijnde - hoe zit het met de ethiek van hulp bij voortplanting aan peri- en postmenopauzale wensmoeders? Welke morele bezwaren kan men hiertegen aanvoeren, snijden deze bezwaren hout, en zoja, wat zijn dan de implicaties ervan voor de praktijk? Ten behoeve van de analyse breng ik een onderscheid aan tussen twee typen van bezwaren, namelijk enerzijds 'directe' bezwaren, die de behandeling als zodanig betreffen, en anderzijds 'consequentialistische' bezwaren, die betrekking hebben op (mogelijke) negatieve gevolgen van deze praktijk. Dit onderscheid sluit het bestaan van mengvormen natuurlijk niet uit.

3.2.1 Een direct bezwaar: 'het is onnatuurlijk'¹⁶

Het argument 'het is onverantwoord, want onnatuurlijk' (kortweg 'het argument van de natuur') kan, zoals de filosofe Warren heeft betoogd, slechts overtuigend zijn indien er duidelijke criteria zijn om te onderscheiden tussen enerzijds natuurlijke - en anderzijds onnatuurlijke situaties en handelingen, en indien afdoende wordt beargumenteerd waarom de laatste inderdaad onverantwoord zijn.¹⁷ Is aan dit vereiste voldaan?

Het argument van de natuur kent verschillende varianten, een 'naïeve' versie en een gesofisticeerde versie. De naïeve versie stelt dat 'de natuurlijke werkelijkheid', in de zin van: wat zich afspeelt in de levende natuur zonder menselijke interventie, normerend is voor ons handelen. Nemen we deze opvatting serieus dan moeten we onszelf als cultuurscheppende wezens ontkennen, en als het ware 'terug de boom in'. Het is duidelijk dat de norm 'terug naar de natuur' zo opgevat haaks staat op cultuur in het algemeen en geneeskunde en gezondheidszorg in het bijzonder - artsen grijpen immers voortdurend in natuurlijke processen.

Critici van de peri- en postmenopauzale zwangerschap argumenteren veelal minder simplistisch. De Canadese 'Royal Committee on New Reproductive Technologies' bijvoorbeeld wijst deze praktijk, voorzover bedoeld 'to expand the human reproductive lifespan', (met name) af omdat het normaal is dat oudere vrouwen onvruchtbaar zijn - er is geen medische indicatie.¹⁸ Artsen als Antinori en Sauer zijn niet bezig een ziekte te behandelen of een 'malfunctioning organ system' te herstellen, maar zij pogen het normale verouderingsproces deels terug te draaien. De Canadese commissie hanteert impliciet de gesofisticeerde versie van het argument van de natuur, in ons land met verve verdedigd door (Hub) Zwart, en door hem aangeduid als 'het natuurberoep in aristotelische zin'.¹⁹ Waar het vanuit dit perspectief om gaat is dat zich in onze biologische natuur bepaalde gerichtheden aftekenen die zin en richting geven aan het medisch handelen. Het medisch handelen wordt genormeerd door de oriëntaties die in het lichaam zelf aanwezig zijn, door het natuurlijk verloop van de levensprocessen. Medisch handelen is natuurlijk voorzover het zich voegt naar de natuur, en de natuur tegemoet komt of herstelt waar de natuurlijke gerichtheid op gezondheid op zich ontoereikend is. Bij het opzetten van een postmenopauzale zwangerschap voegt de arts zich echter niet naar de natuur - integendeel, hij probeert juist de natuurlijke gang van zaken ongedaan te maken.

Wat hiervan te denken? Om te beginnen: is het wel altijd zo duidelijk waar de grens ligt tussen natuurlijke en onnatuurlijke situaties? (Denk aan het eerste vereiste van Warren wat betreft een overtuigend 'natuurlijkheidsargument'). Dit is vermoedelijk regelmatig niet het geval, zoals ook blijkt uit de onderhavige casus. Het natuurberoep lijkt te veronderstellen dat er een duidelijke grens bestaat tussen een premature, onnatuurlijk-vroege, menopauze (de arts zou de vruchtbaarheid dan mogen herstellen) en een 'natuurlijke' menopauze. Deze veronderstelling is onjuist. De gemiddelde leeftijd waarop de menopauze zich (te onzent) voordoet is ongeveer 50-52 jaar. De grens voor een premature menopauze is internationaal bepaald op 38-40 jaar. Deze grens is natuurlijk enigszins arbitrair. Men zou even goed kunnen afspreken dat deze grens enkele jaren later ligt. Het (conform boven genoemde redenering) uitsluiten van een IVF-behandeling (met donoreicellen) van een aanzienlijke groep vrouwen uit de leeftijdscategorie van 38 tot pakweg 44 jaar met een verwijzing naar een arbitraire grens is moeilijk uit te leggen en te verdedigen.

Los van dit 'grensgeschied' rijst de principiële vraag waarom iets dat onnatuurlijk is in de bedoelde zin per se ook onverantwoord of immoreel is. Een interessante casus, om de

gedachten over het al dan niet behandelen van leeftijdgebonden (natuurlijke) onvruchtbaarheid nader te bepalen, betreft cosmetische middelen en ingrepen, vooral voorzover deze gericht zijn op het maskeren of (tijdelijk) elimineren van uiterlijke kenmerken van veroudering, zoals rimpels en mannelijke kaalheid. Het verven van grijze haren, het dragen van een pruik, het gebruik van anti-rimpel-crèmes, het is allemaal onnatuurlijk - maar kan overtuigend worden geargumenteed dat dergelijke middeltjes een ongerechtvaardigde inbreuk vormen op de biologische natuur van ouderen (of oudere jongeren)? Men kan verdedigen dat dergelijke maskerades getuigen van een al te grote waardering voor een jeugdig uiterlijk, en dat verstandige mensen zich schikken in de natuur en de uiterlijke symptomen van het natuurlijke verouderingsproces aanvaarden. Maar moet mensen die daar anders over denken eens goed de les worden gelezen? Handelen zij laakbaar?

Natuurlijk, aan de orde is vooral ook de taak van de *arts* (de hoofdrolspeler in - althans Zwart's versie van - het natuurberoep in aristotelische zin): wanneer mag de dokter helpen? Volgens Zwart is het 'herstellen van de natuurlijke, i.e. gezonde, situatie' de primaire taak van de arts. Hij komt op dit punt dicht in de buurt van Kuitert, die stelt dat het in de geneeskunde gaat om: mensen helpen ontkomen aan het kwaad van ziekte, lichamelijke gebreken, en een vroegtijdige dood.²⁰ Mij lijkt dat dit aansluit bij het traditionele zelfbeeld van de medische beroepsgroep. Het is als het ware de harde kern van de geneeskunde. Het is echter niet zo dat het werkkerrein van de geneeskunde duidelijke en vaste grenzen kent. Deze grenzen zijn vloeiend. De aanduiding 'harde kern' van de geneeskunde suggereert al dat er ook een 'perifere geneeskunde' is, bestaand uit (onder andere) 'medische oplossingen voor niet-(strikt)-medische problemen'. Voorbeelden zijn cosmetische chirurgie (in ieder geval voorzover deze dient ter maskering van veroudering - denk aan een 'facelift'), en sterilisatie in het kader van de gezinsplanning. Welnu, het is evident dat een dergelijke verruiming van de 'taakopvatting' van de arts interessant is voor de filosofie en geschiedenis van de geneeskunde. Echter, of de afzonderlijke manifestaties van deze perifere geneeskunde moreel onverantwoord (of onwenselijk) zijn louter en alleen omdat zij niet passen binnen de traditionele taakomschrijving van de arts, is nog maar de vraag. Maakt wie deze vraag bevestigend beantwoordt zich niet schuldig aan 'medico-moreel essentialisme'?

Men kan stellen dat in een debat over de ethiek van de postmenopauzale zwangerschap een verwijzing naar (in tamelijk brede kring geaccepteerde) cosmetische middeltjes en -chirurgie misplaatst is. Immers, weliswaar is in beide gevallen sprake van een doorkruising van natuurlijke processen, maar op een belangrijk punt bestaat een verschil: bij 'cosmetic enhancement' zijn, ervan uitgaand dat hij/zij zelf betaalt, alleen de belangen van de betrokken persoon in het geding (het is een 'self-regarding act'), terwijl bij het starten van een peri- of postmenopauzale zwangerschap ook een derde partij in het geding is, namelijk het toekomstige kind. Deze repliek suggereert echter dat niet zozeer onze biologische natuur op zich morele grenzen stelt aan ons handelen en het handelen van de

arts, maar (eventueel) de belangen van degenen die mogelijk geraakt worden door betreffende 'tegennatuurlijke' ingrepen. Het lijkt er op dat het 'argument van de natuur' soms de vertaling is van een onbehagen dat betrekking heeft op de (mogelijke) *risico's* van (hulp bij) voortplanting door (aan) vrouwen in of na de overgang, met name de gevolgen voor het toekomstige kind.²¹ In dat geval gaat het om een verkapt *consequentialistisch* bezwaar. Ik kom op deze versie terug. (paragraaf 3.2.2.5)

Het natuurberoep in aristotelische zin kan mij vooralsnog niet overtuigen. Ik betwijfel dan ook of hieraan een hard moreel bezwaar kan worden ontleend tegen de peri- en postmenopauzale zwangerschap.

3.2.2 Consequentialistische bezwaren

De gevreesde negatieve gevolgen van de peri- en postmenopauzale zwangerschap zijn, zoals uit het onderstaande moge blijken, divers.

3.2.2.1 'Het is een onrechtvaardige verspilling van schaarse financiële middelen'

Dit bezwaar kent verschillende versies. Sommigen wijzen collectieve financiering van IVF af, (met name) omdat IVF duur is en omdat zij ongewilde kinderloosheid niet als een ernstig probleem beschouwen ('er valt best mee te leven'). Tegen deze achtergrond beschouwen zij ook collectieve financiering van IVF-met-donoreicellen ten behoeve van peri- en postmenopauzale vrouwen als onverantwoord. De tweede versie van het bezwaar luidt dat collectieve financiering van de tot nog toe gangbare IVF, inclusief eiceldonatie ten behoeve van jongere vrouwen die kampen met bijvoorbeeld een premature menopauze, acceptabel/rechtvaardig is, maar collectieve financiering van hulp bij voortplanting aan oudere peri- en postmenopauzale vrouwen niet.

Beide versies van het bezwaar betreffen niet IVF voor oudere vrouwen *op zich*, maar de financiering daarvan met gemeenschapsgelden. Het bezwaar vervalt dan ook, of wordt althans aanzienlijk zwakker, indien de betreffende wensouders zelf zouden betalen voor IVF (of een aanvullende verzekering daarvoor zouden afsluiten).

De vraag of IVF (definitief) in het ziekenfondspakket - of in een eventuele toekomstige basisverzekering - zou moeten worden opgenomen, en zoja, of dit dan ook zou moeten gelden voor IVF bij postmenopauzale vrouwen, valt buiten het bestek van deze beschouwing. Vanuit ethisch oogpunt gaat het daarbij om de vraag of deze voorziening gerekend moet worden tot de fundamentele gezondheidszorgvoorzieningen die voor iedere burger (ook financieel) toegankelijk moeten zijn.²² Ik beperk mij tot enkele kanttekeningen.

Laten wij, ten behoeve van de discussie, aannemen dat IVF, al dan niet met donoreicellen, inderdaad thuishoort in het ziekenfondspakket of basispakket - kunnen wij dan op goede gronden verdedigen dat de collectieve financiering niet zou moeten gelden voor

IVF ten behoeve van oudere, peri- en postmenopauzale vrouwen? (Wie deze vraag bevestigend beantwoordt, onderschrijft in feite de tweede versie van het onderhavige bezwaar). Een dergelijke argumentatie kan slechts overtuigend zijn indien aan tenminste een van de volgende voorwaarden is voldaan:

- overtuigend is aangetoond dat hulp bij voortplanting aan deze groep vrouwen moreel onaanvaardbaar is (collectieve financiering van moreel abjecte praktijken is uiteraard ongepast);
- overtuigend is aangetoond dat hulp bij voortplanting aan deze groep vrouwen, hoewel niet per se onaanvaardbaar, in een moreel relevant opzicht verschilt van eiceldonatie ten behoeve van jongere vrouwen.

Indien men vindt dat de gangbare IVF collectief moet worden gefinancierd, en bovendien van mening is dat IVF ten behoeve van peri- of postmenopauzale vrouwen van pakweg 46-50 jaar niet bij voorbaat onaanvaardbaar is, kan men verdedigen dat ook deze vrouwen recht hebben op een vergoeding van de behandeling - 'gelijke nonnen, gelijke kappen'. Wie de beide premissen onderschrijft, maar een vergoeding voor IVF bij oudere vrouwen afwijst, vindt kennelijk dat er een of meer moreel relevante verschillen zijn. Diverse argumenten vergen een nadere analyse, waaronder de volgende. Ten eerste: 'oudere wensmoeders hebben hun kans verspeeld, hadden ze maar eerder een kind moeten verwekken ...'. Dit argument tegen vergoeding impliceert dat de infertiliteit van deze groep vrouwen 'self-inflicted' is, omdat zij de zwangerschap welbewust hebben uitgesteld. Deze redenering lijkt mij problematisch. Om te beginnen is een aantal oudere infertiele vrouwen *altijd* infertiel geweest. Van een vroegere 'equal opportunity' om op natuurlijke wijze een kind te verwekken is nooit sprake geweest. Hetzelfde geldt als een vrouw 'de ware Jacob' pas op hogere leeftijd heeft ontmoet. Ook dan kan men niet volhouden dat zij haar kans niet eerder heeft gegrepen - het is eerder zo dat zij voorheen geen kans heeft gekregen. En zelfs in die gevallen waar de vrouw voorheen bewust haar zwangerschap heeft uitgesteld, en nu vergeefs probeert zwanger te worden, is het 'self-inflicted' karakter van haar infertiliteit op zich niet zonder meer te beschouwen als een moreel valide reden om vergoeding van behandeling te weigeren. Dat zou immers op gespannen voet staan met het gegeven dat het 'eigen schuld, dikke bult'-principe elders binnen de gezondheidszorg niet is geaccepteerd (denk bijvoorbeeld aan skiërs met gebroken benen, ex-alcoholisten met een kapotte lever, etcetera).²³ Een tweede, wellicht sterker, argument tegen collectieve financiering van IVF voor oudere wensmoeders zou kunnen zijn dat hun infertiliteit geen ziekte is, maar de 'natuurlijke' situatie - er is dus geen medische indicatie voor hulp bij voortplanting. Collectieve financiering zou hier dan ook evenmin aangewezen zijn als voor cosmetische, niet-medisch-geïndiceerde, chirurgie.

Wat hier ook van zij, beide versies van het bezwaar tegen de post-menopauzale zwangerschap worden zoals gezegd zwakker als de vrouw zelf betaalt voor de IVF-behandeling. Daarmee is echter, anders dan gesuggereerd in bijvoorbeeld het KNMG-rapport, de problematiek van de verdelende rechtvaardigheid niet helemaal van de baan.²⁴ Hulp bij

voortplanting aan oudere vrouwen kan immers resulteren in aanzienlijke medische problemen, niet alleen voor de moeder, maar wellicht ook voor het kind (zie 3.2.2.4 en 3.2.2.5). De kosten die gemoeid zijn met bijvoorbeeld eventuele perinatale interventies of opnames op de neonatale intensive care afdeling zullen minstens in een aantal gevallen worden gedekt uit collectieve middelen. Hoewel deze eventuele 'secundaire' kosten niet noodzakelijk betekenen dat het opstarten van een peri- of postmenopauzale zwangerschap een onrechtvaardig gebruik van schaarse financiële middelen impliceert, vormen deze wel reden tot zorg. Dit is op zich een goede reden om, als een arts al hulp bij voortplanting verleent aan oudere vrouwen, het risico op medische complicaties zoveel mogelijk te beperken.

3.2.2.2 'Het doet de IVF meer kwaad dan goed'

De link tussen IVF bij oudere vrouwen en de verzekeringsproblematiek wordt ook op een heel andere manier gelegd. Een aantal IVF-artsen is beducht voor een (verdere) negatieve beeldvorming rond IVF. Onder hen leeft de vrees dat een volledige maatschappelijke acceptatie van 'de gewone' IVF, culminerend in de definitieve opname ervan in het ziekenfondspakket (of opname in het toekomstige basispakket), zal worden bemoeilijkt door de toepassing van IVF bij 'Sara's'. Zij wijzen deze toepassing (mede of soms primair) om deze reden af.²⁵

Ook al komt dit bezwaar voort uit een reële zorg voor de financiële toegankelijkheid van IVF voor de reguliere groep van patiënten, ongeacht hun inkomen, dit bezwaar is toch opportunistisch; als blijkt dat de (toegankelijkheid van) 'de gewone IVF' niet zal lijden onder de toepassing van eiceldonatie ten behoeve van oudere vrouwen zou men deze toepassing aanvaardbaar - of althans minder problematisch - achten. Voor de morele evaluatie van deze toepassing lijkt dit bezwaar mij hoogstens van secundair belang.

3.2.2.3 'Het vergroot het tekort aan donoreicellen'

Dit bezwaar kent twee versies, die beide, zoals ik hoop aan te tonen, berusten op aanvechtbare empirische en morele veronderstellingen.

De eerste versie luidt als volgt: 'donoreicellen vormen een schaars goed, omdat het moeilijk is eiceldonoren te werven. Het toepassen van IVF-met-donoreicellen bij oudere vrouwen zal de behoefte aan donoren aanzienlijk doen stijgen. Dit, gecombineerd, met een gelijkblijvend-maar-onvoldoende aanbod, zal de kans van jongere infertiele vrouwen om donoreicellen te ontvangen verkleinen - hetgeen onrechtvaardig is.' Wat hiervan te denken? Om te beginnen vervalt dit bezwaar indien de oudere wensmoeders zelf een donor rekruteren, bijvoorbeeld een vriendin, (jongere) zus, of dochter.²⁶ Bovendien zal naar verwachting het tekort aan donoreicellen in de nabije toekomst ten gevolge van de introductie van nieuwe technologie - zoals in vitro rijping van eicellen - kunnen worden

verkleind of zelfs geëlimineerd.²⁷ Wat hier ook van zij, de morele veronderstellingen achter het bezwaar roepen eveneens vragen op. Uit het simpele feit dat oudere vrouwen tot nog toe niet in aanmerking kwamen voor IVF, en dat hun toegang tot IVF-met-donoreicellen de kans op een (spoedige) behandeling van jongere vrouwen mogelijk zal verkleinen, volgt niet dat zij om redenen van rechtvaardigheid ook nu van de behandeling moeten worden buitengesloten, of dat zij (als groep) de laatste plaats op de wachtlijst voor donoreicellen zouden moeten krijgen. *Waarom* zou een vrouw van 46 jaar lager moeten 'scoren' op de wachtlijst dan een vrouw van 39 jaar? Wellicht speelt ook hier de idee mee dat de oudere vrouw haar kans op een kind door bewust uitstel van de zwangerschap heeft verspeeld. De kritiek die zojuist op een vergelijkbare argumentatie is geleverd is ook hier van toepassing (zie 3.2.2.1). Overigens: zouden degenen die het onderhavige bezwaar onderschrijven ook verdedigen dat een vrouw van 39 met twee kinderen op grond van overwegingen van rechtvaardigheid voorrang verdient boven een ongewild kinderloze vrouw van 46?

De tweede variant van het bezwaar betreffende de toenemende schaarste van donoreicellen is verwoord door Joffe: 'the egg donor will probably expect the recipient to be of normal childbearing age. If this assumption were challenged, an oocyte donor might feel anxious about the care of the child she will help to create, and also about the increased chance that her genetic child will want to trace her, if that child's legal mother died or became disabled through old age when the child was still of dependant age. If older post-menopausal women qualify for ART (assisted reproductive technology), the result of these concerns might be that oocyte donors would be even less forthcoming, and this would indirectly damage the chances of young infertile women to have children.'²⁸ Ook dit lijkt een weinig plausibele objectie tegen IVF voor peri- en postmenopauzale vrouwen. Het risico dat vrouwen minder gauw bereid zullen zijn eicellen te doneren kan immers worden beperkt door aan eiceldonoren het recht toe te kennen zelf te bepalen of haar eicellen ook mogen worden gebruikt voor de behandeling van oudere vrouwen.

Een laatste kanttekening: het onderhavige bezwaar kan een volledige afwijzing van hulp bij voortplanting aan peri- en postmenopauzale vrouwen nooit dragen. Het bezwaar is immers bij voorbaat niet van toepassing indien men daarbij gebruik zou maken van donor-embryo's, d.i. boventallige IVF-embryo's die door het betreffende donorpaar worden afgestaan voor een infertiliteitsbehandeling van lotgenoten. Aan dergelijke embryo's bestaat, zoals bekend, geen gebrek.

3.2.2.4 'De medische risico's voor de vrouw zijn onverantwoord'

Met de leeftijd van de vrouw neemt de kans op complicaties tijdens de zwangerschap toe. Genoemd wordt onder andere een hogere kans op zwangerschapshypertensie en -diabetes.²⁹ Ook is er sprake van een toename van de maternale mortaliteit. Zo meldt een Amerikaans onderzoek dat de sterfte stijgt van 20 vrouwen per 100.000 geboorten op

dertigjarige leeftijd naar 80 vrouwen op veertigjarige leeftijd.³⁰ Hoewel men aanneemt dat de risico's voor vrouwen van 45- of 50-plus weer hoger zijn, is nog onduidelijk welke precies de risico's zijn voor deze leeftijdscategorie (in welke mate de risico's toenemen). Betekenen de grotere medische risico's en onzekerheden dat de arts die hulp bij voortplanting verleent aan oudere vrouwen een loopje neemt met zijn professionele verantwoordelijkheid?³¹

Om te beginnen: de verantwoordelijkheid van de arts ten aanzien van de oudere vrouw vraagt uiteraard dat hij haar inlicht over de toenemende risico's van een zwangerschap voor haar eigen gezondheid. De verantwoordelijkheid van de arts mag echter, anders dan de Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen (VNVA) in haar stellingname inzake de postmenopauzale zwangerschap suggereert, niet worden gereduceerd tot de informatieplicht.³² Een dergelijke reductie impliceert een minimalistische ethiek: 'u vraagt, wij waarschuwen - en draaien', en reduceert de arts tot een a-morele marionet van de patiënt. De arts zou dan, niettegenstaande de enorme gezondheidsrisico's voor de wensouders, desgewenst ook mogen, of zelfs moeten, helpen bij het starten van een zgn 'abdominale' zwangerschap bij patiënten zonder baarmoeder.³³ Waar het om gaat is dat de arts een eigen verantwoordelijkheid heeft als het gaat om het afwegen van gezondheidsrisico's voor de patiënt.

Mag de arts dan in het geheel geen risico's nemen met betrekking tot de gezondheid van de vrouw/wensmoeder? Een strikte interpretatie van het beginsel 'in dubiis absteine' zou betekenen dat hulp bij voortplanting per se onverantwoord is. Een zwangerschap is immers nooit geheel zonder risico voor de vrouw. De vraag is dan ook niet *of* de 'voortplantingsarts' risico's mag nemen (hij kan en doet niet anders), maar *welke*. Of sprake is van te grote risico's hangt niet alleen af van de statistische kans dat zich complicaties voordoen, en van de aard en ernst van de complicaties (gaat het bijvoorbeeld om een behandelbaar 'ongemak', of om een levensbedreigende complicatie?), maar ook van het belang van het doel dat men wil realiseren. Vergelijkbare medische risico's kunnen, afhankelijk van de waardering van het ('non-moral') goed dat kan worden bereikt, als proportioneel of als disproportioneel worden beschouwd. Dit maakt het bereiken van overeenstemming over de grens tussen aanvaardbare en excessieve risico's moeilijk.

Gegeven het feit dat de risico's zeer geleidelijk (en reeds vanaf relatief jonge leeftijd) toenemen, is het onmogelijk om een niet-willekeurige, 'harde' leeftijdsgrens te bepalen. Natuurlijk, vanuit statistisch oogpunt neemt met het stijgen der jaren de kans op overlijden ten gevolge van complicaties sterk toe. Echter, voor menige veertig- tot vijftigjarige wensmoeder zal een verhoogd risico van 0,1-0,2% dat zij komt te overlijden door complicaties volstrekt aanvaardbaar zijn. Moet een arts op grond van dit risico vanaf 45 jaar een medische contra-indicatie stellen? Of is dit arbitrair, omdat de risico's bij (gezonde) 47-jarigen nauwelijks groter lijken? Of is een leeftijdsgrens van 45 jaar juist al te ruim? Moet de grens bij 38 of 35 jaar liggen, omdat ook dan reeds sprake is van iets verhoogde risico's voor de vrouw? (Bruinse wijst er op dat een zwangere vrouw van 35 jaar vanuit

verloskundig oogpunt reeds hoort tot de 'oudere zwangeren'.³⁴⁾

Aan de geleidelijke toename van de medische risico's voor de vrouw kan waarschijnlijk geen valide argument worden ontleend tegen *iedere* verhoging van de gangbare leeftijdsgrens. Ook onder voorstanders van het verhogen van de leeftijdsgrens, zoals Antinori c.s., bestaat echter een brede overeenstemming over de noodzaak van een tweetal zorgvuldigheidsvoorwaarden teneinde de risico's voor de oudere vrouw te beperken.³⁵

Ten *eerste* een medische selectie, waarbij vrouwen met bekende risico-factoren - zoals hoge bloeddruk, diabetes mellitus, etcetera - van de behandeling worden uitgesloten. Dit beleid biedt natuurlijk geen garantie op een probleemloze zwangerschap. Uit de eerste evaluatiestudies blijkt dat zich bij zwangeren ouder dan 45 jaar frequent complicaties voordoen, ondanks de voorafgaande keuring en selectie. Zo kampte ongeveer een derde van deze zwangeren met hoge bloeddruk, en ongeveer 17% met zwangerschapsdiabetes.³⁶ Dergelijke problemen doen zich met name voor bij meerlingzwangerschappen. Deze bevinding onderstreept het belang van de *tweede* zorgvuldigheidsvoorwaarde: een - adequate monitoring van de zwangerschap en 'high risk obstetrical care' voor wensmoeders die de selectie gepasseerd zijn. Zodoende kan bij eventuele complicaties snel worden ingegrepen.

Genoemde bevindingen bevestigen bovendien het belang van *additionele* zorgvuldigheidsvoorwaarden, gericht op een verdere reductie van medische risico's voor oudere wensmoeders.³⁷ Als *derde* zorgvuldigheidsvoorwaarde zou moeten gelden dat men de leeftijdsgrens slechts stapsgewijs verhoogt. Tegen de achtergrond van de geringe ervaring die tot nog toe is opgedaan met zwangerschappen bij vrouwen van 45-50 jaar, acht ik het kwalijk om, zoals hier en daar in het buitenland gebeurt, nu al zwangerschappen te starten bij vrouwen ver over de 50 en zelfs bij zestigplussers. Deze haast doet vermoeden dat men zich weinig gelegen laat liggen aan de ethiek van medische experimenten met mensen, die immers eist dat (behalve in 'emergency cases') verdergaande, potentieel riskantere, stappen slechts worden overwogen nadat is gebleken dat de gezondheidsrisico's van de eerste experimentele stap aanvaardbaar zijn - 'proceed with caution'.

Het pleidooi voor een stapsgewijze verhoging van de leeftijdsgrens in het kader van wetenschappelijk onderzoek naar de medische risico's is inmiddels overgenomen door zowel de KNMG-commissie Medische Ethiek als de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF'.³⁸ Enig verschil van mening bestaat over de 'upper age limit' van vrouwen die zouden kunnen deelnemen aan dergelijk onderzoek. Ik bepleit een (minstens voorlopige) bovengrens van plusminus 50 jaar. De Gezondheidsraadcommissie adviseert dat de vrouw bij het begin van de behandeling niet ouder mag zijn dan 48 jaar. Deze grens sluit, aldus de commissie, aan bij de in de huidige adoptiewetgeving gestelde limiet (het leeftijdsverschil tussen adoptie-ouders en het te adopteren kind mag ten hoogste 50 jaar zijn). De KNMG-commissie bepleit daarentegen een hogere voorlopige grens, nl 55 jaar. Deze grens lijkt mij, (alleen al) in het licht van de gewenste zorgvuldigheid wat betreft de toenemende medische risico's, aan de hoge kant.

Het onderhavige bezwaar tegen hulp bij voortplanting aan vrouwen van 50- of 55-plus is niet categorisch. Mocht immers uit medisch-wetenschappelijk onderzoek blijken dat de risico's voor iets jongere vrouwen meevallen, of althans middels (nadere) voorzorgsmaatregelen voldoende onder controle kunnen worden gehouden, dan komt dit bezwaar te vervallen, en zou men een volgende stap - een verdere verhoging van de leeftijdsgrens - kunnen overwegen. Of die stap inderdaad mag worden gezet, is afhankelijk van andere overwegingen, waaronder de vraag naar het (lange termijn) belang van het eventuele toekomstige kind (zie 3.2.2.5).

Een vierde zorgvuldigheidsvoorwaarde is mijns inziens de preventie van meerlingzwangerschappen, in ieder geval van grotere meerlingzwangerschappen (triplets, etcetera). Deze voorwaarde betreft eigenlijk alle IVF, maar geldt ten aanzien van oudere IVF-patiënten zo mogelijk nog strikter. Waarom? De Britse gynaecoloog Craft wees er reeds aan het begin van het debat over de postmenopauzale zwangerschap op dat een meerlingzwangerschap een extra risico-factor vormt, zeker voor oudere vrouwen.³⁹ Een recente evaluatiestudie van Sauer c.s. bevestigt dit: meerlingzwangerschappen, met name grotere meerlingzwangerschappen (van drie en meer foetussen), dragen bij aan de complicaties bij oudere zwangeren.⁴⁰ Craft stelde destijds al dat een 'profylactische reductie van de zwangerschap' bij oudere vrouwen serieuze overweging verdient.⁴¹ Een aantal reducties van meerlingzwangerschappen wordt inmiddels gemeld door Sauer.⁴² Het betrof twee van de zeven triplet-zwangerschappen die in zijn serie behandelingen waren ontstaan, en beide vierlingzwangerschappen. Voor een ethische analyse van de reductie en preventie van meerlingzwangerschappen verwijs ik naar hoofdstuk 4. Ik beperk mij hier tot het aanstippen van enkele punten.

Het is de verantwoordelijkheid van de arts om riskante meerlingzwangerschappen, die nopen tot een reductie, voorzover dat redelijkerwijs mogelijk is te voorkómen. Dit betekent dat een terughoudend transferbeleid is aangewezen. Het doel zou in ieder geval moeten zijn grotere meerlingzwangerschappen (van drie of meer foetussen) te voorkómen. De arts zou dan ook (minstens in beginsel) niet meer dan twee embryo's per cyclus in de baarmoeder mogen plaatsen. Maar wat dan te denken van het risico van een *tweelingzwangerschap* van een oudere vrouw? Hierover kan men van mening verschillen. Een 'streng' beleid zou inhouden dat men het risico op een tweelingzwangerschap (min of meer) uitsluit, en bij een oudere zwangere (in beginsel) slechts één embryo terugplaatst. Een permissiever beleid zou, er van uitgaand dat het terugplaatsen van slechts één embryo zelden tot een zwangerschap leidt, ruimte laten voor het terugplaatsen van twee embryo's. De uitkomst van dit permissiever beleid zou dan moeten worden geëvalueerd. Indien ook aan tweelingzwangerschappen en/of aan de geboorte en opvoeding van een tweeling onverantwoorde medische en/of psychosociale risico's kleven is een nog terughoudender transferbeleid op zijn plaats.

Wat hier ook van zij, de (aanvankelijke) praktijk van Sauer c.s., die routinematig vier embryo's overplaatsten, is misschien acceptabel in de dierfokkerij, maar in de onderhavi-

ge context onverantwoord. Sauer c.s. hebben overigens onlangs, door schade en schande iets wijzer geworden, hun transferbeleid aangepast, op basis van de verontrustende bevindingen van hun evaluatieonderzoek.⁴³ Dit leid ik althans af uit hun opmerking dat serieus moet worden overwogen het aantal terug te plaatsen embryo's te beperken tot maximaal drie om de gezondheidsrisico's voor de vrouw te verkleinen. Vanuit het oogpunt van een preventieve ethiek is deze richtlijn overigens nog steeds te permissief, zeker als men dit maximum routinematig zou mogen terugplaatsen.

3.2.2.5 'De belangen van het kind worden ernstig bedreigd'

Het laatste, maar niet minst belangrijke, bezwaar betreft de risico's voor het kind. Ik maak eerst enkele algemene opmerkingen over de verantwoordelijkheid van de 'voortplantingsarts' met betrekking tot het (eventuele) toekomstige kind.

Van het algemene...

De arts die helpt bij het verwekken van een kind is, zoals reeds verdedigd in het vorige hoofdstuk, medeverantwoordelijk voor het doen ontstaan van een kind. Dit betekent dat hij niet alleen rekening moet houden met de wensen en belangen van de wensouders, maar ook met de belangen van het kind - '*Salus (aegroti et) infantis suprema lex*'. De arts bevindt zich dus vanuit moreel gezichtspunt in een driehoeksverhouding. Uitgaande van dit beginsel moet de arts, wanneer het welbevinden van het kind ernstig wordt bedreigd, een contra-indicatie stellen voor hulp bij voortplanting. Met het onderschrijven van dit - mijns inziens onopgeefbare - uitgangspunt zijn de morele problemen natuurlijk niet opgelost. Immers, het uitgangspunt roept een aantal indringende (procedurele en inhoudelijke) vragen op, met name: *hoe ernstig* moeten de risico's voor het toekomstige kind zijn om een contra-indicatie verantwoord of aangewezen te doen zijn? Hierover lopen de meningen uiteen. Globaal worden er drie standaarden verdedigd:

- de 'minimaal risico'-standaard: reeds waar *enige* twijfel bestaat omtrent de aanwezigheid van optimale omstandigheden is een contra-indicatie op zijn plaats - '*in dubiis abstine*'.⁴⁴ Deze standaard impliceert een maximalistische interpretatie van de verantwoordelijkheid van de arts: '*alleen perfect-gezonde kinderen in een optimale opvoedingssituatie*'. De infertiliteits-centra kunnen dan hun deuren wel sluiten.
- de zogenaamde '*wrongful life*' standaard: van hulp bij voortplanting moet slechts worden afgezien als het leven van het eventuele kind met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid zó beroerd zal zijn dat niet-bestaan, bekeken vanuit het perspectief van het kind, te prefereren zou zijn boven een bestaan in deze misere omstandigheden - '*Zolang het leven niet volstrekt onleefbaar zal zijn, berokkent men een kind geen schade door het op de wereld te zetten*'.⁴⁵ Deze standaard getuigt van een minimalistische interpretatie van de verantwoordelijkheid jegens toekomstige kinderen. Bij (het helpen bij) de

verwekking van een kind moeten toch niet pas kritische vragen worden gesteld als aangenomen moet worden dat het toekomstige kind, zich eenmaal bewust van zijn ellendige gezondheid en/of omgeving, rationeel gezien zou moeten besluiten tot ('balans'-) suïcide?

- de derde, mijns inziens best verdedigbare standaard, is wat Arras de 'high risk of serious harm' standaard noemt.⁴⁶ In de termen van Arras: 'the fact that unconceived or unborn children could end up having lives that were on balance worthwhile cannot function as an all-purpose excuse for imposing grievous pain, suffering, and deprivation on them.' Hoewel kinderen strikt genomen wellicht geen slachtoffers zijn, omdat zij geen alternatief hebben dan niet-bestaan, is het toch onverantwoord wanneer ouders en 'voortplantingsartsen' toekomstige kinderen blootstellen aan een groot risico op ernstig leed. Dit is waarschijnlijk ook de standaard die wordt gehanteerd door de commissie van de KNMG.

47

... naar het bijzondere

Wat betekenen deze overwegingen nu met betrekking tot de vraag om hulp bij voortplanting door oudere wensmoeders?

Om te beginnen iets over de *medische* risico's voor het kind. Zoals bekend is bij oudere moeders (reeds vanaf 35 jaar) de perinatale sterfte en de zuigelingensterfte relatief hoger, dit ten gevolge van de stijgende frequentie van vroeggeboorten, van meerlingzwangerschappen en van aangeboren afwijkingen.⁴⁸ Deze drie 'boosdoeners' verkleinen bovendien de kans van overlevende kinderen op een gezond, niet-gehandicapt bestaan. Wat hiervan te denken? Net als bij de toenemende gezondheidsrisico's voor de zwangere vrouw zelf lijkt het mij ook hier moeilijk om harde morele conclusies te verbinden aan licht stijgende risico's. Overigens is het de vraag of de medische risico's voor het kind bij de onderhavige toepassing wel vergelijkbaar zijn met de bij oudere vrouwen gangbare risico's voor het kind. Immers, het gebruik van eicellen van jonge donoren zal betekenen dat de kans op chromosomale afwijkingen hier kleiner is dan bij oudere vrouwen die een genetisch-eigen kind krijgen. Bovendien: indien men, zoals ik zojuist reeds heb bepleit, het ontstaan van (riskante) meerlingzwangerschappen bij oudere wensmoeders zoveel mogelijk voorkomt, kan dit bijdragen aan de preventie van vroeggeboorten en de daarmee gegeven medische problemen. (Eerder genoemde redenen voor een terughoudend transferbeleid betreffen het voorkómen van een disproportionele aanslag op schaarse middelen voor de gezondheidszorg, en het beperken van de gezondheidsrisico's voor oudere zwangeren). En kan de kans op vroeggeboorten niet ook worden verkleind door een goede monitoring tijdens de zwangerschap?

Voorlopig bestaan er ook op dit punt meer vragen dan antwoorden. Deze onzekerheden betekenen dat het voorbarig, en dus onverantwoord, zou zijn om hulp bij voortplanting te bieden aan vrouwen tot plusminus 60 jaar. De onzekerheden vormen, net als de onzeker-

heden rond de toenemende medische risico's voor de vrouw, een goede reden om, als men de huidige leeftijdsgrens wil verleggen, veiligheidshalve een stapsgewijze aanpak te hanteren. Reden dus tot terughoudendheid en, indien men een stap verder doet, een goede follow up.

Ik concentreer mij verder op de morele evaluatie van enkele psychosociale risico's. In de discussie worden met name de volgende punten genoemd:

- De oudere wensouders onderschatten de grote fysieke belasting van de verzorging van een baby of klein kind.
- Ernstig moet worden betwijfeld of zij tien tot vijftien jaar later, als zij (hoog-)bejaard zijn, nog voldoende kunnen inspelen op de behoeften van het opgroeiende kind.
- Er bestaat mogelijk een risico op een soort 'verdubbelde' generatiekloof.
- Het kind kan lijden onder de (afwijzende, spottende) reacties van de omgeving.
- In deze situatie bestaat het risico van een versterkte verlatingsangst (de angst van het kleine kind om zijn oude ouders te verliezen).
- Het risico dat het kind op jeugdige leeftijd een of zelfs *beide* ouders verliest neemt toe naarmate de wensouders ouder zijn.

Zoals altijd, geldt ook hier: 'Non numeranda sed ponderanda sunt argumenta'. Welnu, het morele gewicht van deze risico's lijkt mij verschillend. Wat het eerste punt betreft: voorzover het gaat om 'geselecteerde', vitale ouders, mag worden aangenomen dat zij beschikken over voldoende energie voor de verzorging van een baby. Problemen zijn denk ik vooral te verwachten als een meerling wordt geboren. Dit blijkt geen zeldzaamheid: ongeveer 30% van de geboorten uit de groep van Sauer c.s. (leeftijd van de vrouwen: 45-59 jaar) betrof een tweeling, terwijl onlangs ook melding werd gemaakt van de geboorte van een drieling bij een vrouw van 51 jaar.⁴⁹ Hoewel onderzoek terzake, voorzover mij bekend, nog niet is verricht, mag men aannemen dat dit de krachten van de oudere ouders regelmatig te boven gaat.⁵⁰ Dit risico vormt een (extra) argument om de preventie van meerlingen te rekenen tot de zorgvuldigheidsvoorwaarden voor de eventuele behandeling van oudere wensmoeders.

Verder ben ik op het eerste oog niet erg onder de indruk van de vrees dat het kind de reacties van de omgeving vervelend kan vinden. Immers, zoveel kinderen hebben ouders met kenmerken die aanleiding kunnen zijn tot pesterijen (kaalheid, een fors overgewicht, etcetera). Vraagt dit niet gewoon om een 'opvoeding tot weerbaarheid'?

Van belang voor de discussie lijken mij vooral het tweede en het laatste van de genoemde risico's, die beide te maken hebben met een dreigend onvermogen van de oudere wensouders om zich, vooral ook op langere termijn, van hun ouderlijke taken te kwijten. Mijn commentaar beperkt zich verder tot deze twee risico's.

Cruciaal voor de morele beoordeling van de postmenopauzale zwangerschap lijkt mij de notie 'verantwoord ouderschap'. Een bezinning hierop biedt een kritisch tegenwicht tegen de rechtenretoriek waarvan sommige voorstanders van postmenopausale zwangerschappen, ongeacht de leeftijd van de vrouw, zich bedienen. Het is in dit bestek niet mogelijk om

een uitgewerkte morele theorie terzake te ontwikkelen. Echter, het volstaat om enkele contouren te schetsen.

Men kan wat betreft verantwoord ouderschap onderscheid maken tussen enerzijds het waarnemen van je verantwoordelijkheden *als ouder* ('being a parent') en anderzijds het waarnemen van je verantwoordelijkheden bij het verwekken van een kind ('becoming a parent'). (De verantwoordelijkheid van de zwangere vrouw voor de gezondheid van het kind is een intermediaire categorie, die hier verder buiten beschouwing kan blijven). Beide aspecten hangen samen, in zoverre dat opvattingen over wat ouders (behoren te) zijn, over hun verantwoordelijkheden en plichten, van invloed zijn op morele opvattingen over het op de wereld zetten van een kind. Welnu, de ouder-kind-relatie wordt gekenmerkt door een fundamentele asymmetrie. Het kleine kind is volstrekt afhankelijk, en de ouders hebben als 'guardians' de taak om optimaal de belangen van het kind te behartigen en het te helpen in zijn groei naar volwassenheid.⁵¹ Tegen deze achtergrond vereist het verwekken van een kind, wil het verantwoord zijn, tenminste de bereidheid *en de mogelijkheid* van de wensouders om het kind naar zijn volwassenheid te begeleiden.⁵²

Wat betekent dit nu voor (hulp bij) het starten van een postmenopauzale zwangerschap? Het betekent in ieder geval dat de invalshoek van de (voormalige) American Fertility Society, die zich in haar richtlijnen beperkt tot de aanbeveling om 'sterke' vrouwen te selecteren, teneinde de obstetrische risico's te minimaliseren, eenzijdig is.⁵³ De psychosociale risico's voor het toekomstige kind blijven dan immers geheel buiten het morele gezichtsveld. Een tweede implicatie is dat wat betreft het verwekken van een kind door een paar dat zich reeds vlak voor of in 'de levensavond' bevindt moeilijk kan worden gesproken van verantwoord ouderschap; aangezien de kans sterk vergroot is dat het kind op jeugdige leeftijd zijn ouders zal verliezen, is hier mijns inziens sprake van lichtzinnig ouderschap. Ik raak hier aan de reeds aangestipte, 'belangen-georiënteerde' interpretatie van het bezwaar dat postmenopauzale voortplanting onnatuurlijk of tegennatuurlijk is; het morele probleem bestaat volgens deze versie niet in het simpele feit dat biologische grenzen worden doorbroken, maar in het gegeven dat men ouderschap 'start' terwijl een groot risico bestaat dat de duurzaamheid waar ouderschap (bij de mens) om vraagt, zal ontbreken. Dit bezwaar cirkelt dus niet rond de biologische natuur van de vrouw, maar rond de 'morele natuur' van (menselijk) ouderschap.

Wat impliceert dit voor de arts? Zoals gezegd, dient hij zich af te vragen 'of er toekomst is voor het kind'. Welnu, het antwoord op deze vraag hangt onder andere af van de vraag of er toekomst is voor de *ouders*. Waar aanzienlijke twijfels daaromtrent bestaan, dient de arts van hulp bij voortplanting af te zien. Wie denkt dat althans hierover consensus bestaat vergist zich: zo heeft Edwards, de 'vader van de IVF', geen problemen met de behandeling van wensouders van bijvoorbeeld 65 jaar, immers: '... it is surely better to have a few years of a loving relationship with a child than none at all.'⁵⁴ Ik wil het best geloven: 'A child is a joy at any age' - maar wordt het kind hier niet tot 'toy' gedegradeerd?

Critici van postmenopauzale zwangerschappen hebben vaak de neiging om het bezwaar 'dat het kind een groot risico loopt om op jeugdige leeftijd wees te worden' - het 'wees-argument' - op te rekken. Is dit inderdaad een overtuigend bezwaar tegen hulp bij voortplanting aan een kerngezond paar van bijvoorbeeld achtenveertig jaar? Dit moet worden betwijfeld, gezien de gemiddeld hoge levensverwachting van deze (geselecteerde) wensouders. Het 'wees-argument' lijkt mij pas valide met betrekking tot wensouders van 60- of 65-plus, met andere woorden: met betrekking tot de 'geriatrische' IVF. Het 'wees-argument' is dus geen doorslaggevend bezwaar tegen IVF met donoreicellen voor vrouwen van 45 tot pakweg 60 jaar.

Betekent dit nu dat er, redenerend vanuit de belangen van het toekomstige kind, geen valide argumenten zijn tegen hulp bij voortplanting aan vrouwen uit deze leeftijdscategorie? Geenszins. Ook hieraan kleven problemen, al zijn die deels verschillend van de problemen die samenhangen met de geriatrische IVF. Immers, verantwoord ouderschap impliceert niet slechts de loutere aanwezigheid (het overleven) van de ouders op langere termijn, maar ook hun daadwerkelijke beschikbaarheid als ouder, ook op lange termijn. Welnu, naarmate de leeftijd van de wensouders stijgt, neemt, de ideologie van 'active aging' ten spijt, veelal hun vitaliteit af, en, mede ten gevolge van invaliderende gebreken, hun afhankelijkheid toe. Dit betekent dat het vermogen om de veelsoortige, vaak inspannende, ouderlijke taken adequaat te vervullen met het stijgen der jaren afneemt. De genoemde asymmetrie die eigen is aan de ouder-kind-relatie dreigt daardoor vroegtijdig (ontijdig) in haar tegendeel te verkeren. Relevant in dit verband is ook de aanzienlijke kans dat het kind op jeugdige leeftijd één ouder verliest (denk bijvoorbeeld aan de kortere gemiddelde levensverwachting van de vader) en achterblijft met een bejaarde, zorgbehoevende ouder (moeder).

Wat dit risico betreft is echter ten aanzien van wensouders uit de leeftijdscategorie van 45-60 jaar een zekere differentiatie aangewezen. Het bedoelde risico voor het kind is immers bij wensouders die de 45 net zijn gepasseerd (gemiddeld) duidelijk kleiner dan bij wensouders van tegen de 60. Over de vraag waar men dan (met het oog op de beperking van dit psychosociale risico) precies de grens moet trekken - welk risico nog aanvaardbaar is - kan men uiteraard van mening verschillen. Omdat sprake is van een glijdende schaal bestaat een grijs gebied. Mijns inziens zou kijkend naar de psychosociale lange termijn belangen van het kind de definitieve bovengrens niet veel hoger mogen zijn dan de provisorische grens die gezien de medische risico's zou moeten worden gesteld (mijns inziens ongeveer 50 jaar, zie par 3.2.2.4). Is het niet verstandig om wat voor de KNMG-commissie de voorlopige bovengrens is (55 jaar), te beschouwen als de uiterste grens?

Natuurlijk is het best mogelijk dat sommige ouders van 70-75 jaar geen enkel probleem zullen hebben met de opvoeding en verzorging van hun puber(s). Er is geen *bewijs* dat het met wensouders ouder dan 50-55 jaar altijd mis moet gaan, de kinderen zijn niet noodzakelijk de dupe. Maar moeten wij dan pas vragen gaan stellen bij het verwekken van kinderen als het zéker is dat het kind ernstig in zijn belangen zal worden geschaad?

Zijn meer of minder ernstige risico's dan moreel irrelevant? Dit is niet vol te houden. Om te beginnen eist het morele principe van 'niet-schaden' ('do no harm') ook dat wij handelingen nalaten die 'slechts' een risico op aanzienlijke schade voor anderen met zich meebrengen.⁵⁵ Bovendien is 'de eis van een bewijs' niet te rijmen met de gangbare praktijk bij de toetsing en selectie van wensouders die vragen om medische hulp bij voortplanting. Immers, een verslaafde aan harddrugs wordt geweigerd vanwege de sterk verhoogde risico's. Dat het kind in dergelijke omstandigheden ernstig in zijn welbevinden zou worden geschaad is niet *zeker* - maar dit is kennelijk geen reden om de betreffende wensouders aan een kind te helpen.

Wellicht ten overvloede wijs ik er nogmaals op dat de eventuele behandeling van vrouwen van 50-plus mijns inziens pas zou mogen worden overwogen als uit evaluatie-onderzoek blijkt dat de medische risico's voor iets jongere vrouwen onder controle kunnen worden gehouden. In dit verband valt echter nog een tweede voorwaarde te overwegen. De discussie over hulp bij voortplanting aan postmenopauzale vrouwen beperkt zich tot nog toe om voor de hand liggende redenen tot de leeftijd van de vrouw. De vraag is of men niet eigenlijk zou moeten kijken naar de leeftijd van het paar, of men met andere woorden niet de leeftijd van de partner van de oudere wensmoeder zou moeten meewegen. Mij lijkt de combinatie van leeftijden *zeker* moreel van belang als het gaat om vrouwen van 50-plus. De grootte van het psychosociale risico voor het kind zal dan in belangrijke mate afhangen van de leeftijd van de man. Naarmate deze jonger is (en in goede conditie) is de kans groter dat tenminste één van de ouders in staat zal zijn het kind te verzorgen en begeleiden tot aan diens volwassenheid. Moet de vraag om hulp bij voortplanting door een vrouw van 52 jaar en een (gezonde) man van 42 niet anders worden beoordeeld dan de vraag van een vrouw van 52 en een man van 65?⁵⁶ Tegen deze achtergrond is het verstandig om, indien men al zou overwegen hulp bij voortplanting te bieden aan een vrouw van 50-plus, slechts mee te werken als de man jonger, of tenminste niet veel ouder, is dan vrouw.

Overigens: de opvatting dat de leeftijd van de partner van de oudere wensmoeder moreel relevant is - hoe ouder, hoe dubieuzer de hulpverlening - maakt hulp bij voortplanting aan *alleenstaande* oudere peri- en postmenopauzale vrouwen extra problematisch.

Mogelijke tegenwerpingen

Pleidooien voor het in acht nemen van een leeftijdsgrens bij het opstarten van peri- en postmenopauzale zwangerschappen stuiten op een aantal tegenwerpingen. Ik noem er vier, voorzien van een kort commentaar.

Ten eerste: uit de discussie over het weigeren van hulp bij voortplanting aan HIV-seropositieve wensouders is bekend dat sommigen een gering toekomstperspectief voor de wensouders niet beschouwen als een overwegend bezwaar tegen hulp bij voortplanting, 'immers, als de ouders wegvallen, zijn verwanten vaak bereid om in te vallen'.⁵⁷

Dit 'vervangings-argument', dat ook relevant is met betrekking tot de 'geriatrische' IVF,

vind ik stuitend (zie ook hoofdstuk 2).⁵⁸ De enorme emotionele weerslag van het overlijden van de ouders op het jeugdige kind wordt zo redenerend miskend. Ik ben het dan ook niet eens met de filosoof O'Neill, die stelt dat wensouders het morele recht hebben om een kind te verwekken 'indien zij hun kind zelf kunnen opvoeden of een plan hebben gemaakt dat voorziet in de opvoeding door derden indien de ouders zelf zich niet langer van hun taken kunnen kwijten'.⁵⁹ Wanneer tevoren duidelijk is dat er sprake is van een zeer aanzienlijk risico dat de ouders zelf niet in staat zullen zijn om hun kind te verzorgen en op te voeden tot het volwassen is, is het twijfelachtig of er wel sprake is van een moreel recht op voortplanting.

Een tweede tegenwerping treffen wij aan bij Sauer. Het bezwaar dat het kind dat geboren wordt bij ouders van zestig jaar - volgens hem 'a rational goal'... - ernstig in zijn belangen wordt geschaad, pareert hij met de opmerking 'dat vele kinderen in diverse culturen werden en worden opgevoed door hun grootouders'.⁶⁰ Dat zal best waar zijn, maar is geen ontzenuwing van de kritiek. Natuurlijk: in sommige culturen, waar de 'extended family' bestaat, spelen de grootouders een zeer belangrijke rol bij de verzorging en opvoeding van de kinderen. De grootouders staan er echter niet alleen voor; óók de (jonge) ouders spelen een belangrijke rol. In het moderne kerngezin, waar wij in onze cultuur mee te maken hebben, rusten de ouderlijke verantwoordelijkheden geheel of grotendeels op de ouders zelf.

Een derde weerlegging kan men ontlelen aan de gynaecoloog Flamigni: 'what is the percentage of children who, born because of a mistake or carelessness, are abandoned and brought up by no one'?'⁶¹ Ik houd mijn commentaar kort: het drama rond deze kinderen is geen vrijbrief om met betrekking tot toekomstige kinderen grote risico's te nemen.

En ten slotte het 'anti-sexisme' argument, ook wel aangeduid als: 'the argument from justice'. Sommige tegenstanders van een leeftijdsgrens voor de postmenopauzale vrouw rechtvaardigen dit met een verwijzing naar het feit dat oude(-re) *vaders* maatschappelijk geaccepteerd zijn: 'De hele discussie heeft sexistische trekjes. Als een man op zijn zestigste of zeventigste nog een kind op de wereld zet wordt hij bewonderd om zijn vitaliteit'. Men zou, in deze lijn doorredenerend, ook een voorbeeld kunnen ontlelen aan de praktijk van ART: bij de toegang tot kunstmatige inseminatie met donorzaad (KID) wordt géén leeftijdsgrens gehanteerd wat betreft de aanstaande vader. Is de beschuldiging van sexismen c.q. van een dubbele moraal terecht? Volgens de Amerikaanse ethicus Caplan miskent het sexismen-verwijt 'the biological reality that older men can produce sperm naturally, while older women need expensive medical help'.⁶² Ook ik sta sceptisch tegenover het sexismen-verwijt, maar om andere redenen dan Caplan. Wat betreft het ontbreken van een leeftijdsgrens voor de man bij de toegang tot KID moet men bedenken dat KID tot nog toe alleen kon worden toegepast bij relatief jeugdige vrouwen, die nog vruchtbaar zijn. Dit is om minstens twee redenen een moreel relevant gegeven. Immers, niet alleen zijn de medische risico's voor de vrouw in dat geval kleiner dan bij de behandeling van oudere, peri- en postmenopauzale vrouwen. Bovendien maakt de aanwe-

zigheid van althans één relatief jonge wensouder - in casu de vrouw - de psychosociale risico's voor het toekomstig kind kleiner. Echter, mocht in de toekomst blijken dat de medische risico's van een peri- of postmenopauzale zwangerschap meevallen, dan zou, om het sexisme-verwijt te pareren, een oudere vrouw met een jongere man in aanmerking moeten komen voor IVF met donoreicellen, dit analoog aan de omgekeerde situatie bij KID, en overeenkomstig de eis van consistentie.

3.3 Conclusie

Hulp bij voortplanting aan peri- en postmenopauzale vrouwen roept een kluwen van ethische vragen op. Bij de ethische reflectie moeten de maatschappij-kritische, 'macro-ethische', analyse en de 'micro-ethische' evaluatie niet als alternatief, maar als complementair worden beschouwd.

De meeste bezwaren tegen hulp bij voortplanting aan peri- en postmenopauzale wensmoeders lijken ofwel onhoudbaar, ofwel niet doorslaggevend. Onder voorwaarden kan een verhoging van de leeftijdsgrens van de vrouw bij de toegang tot IVF - in ons land nu variërend van 40-44 jaar - verantwoord zijn. Aan de in de literatuur bepleite zorgvuldigheidsvoorwaarden, namelijk een gedegen voorafgaand medisch onderzoek van de vrouw, alsmede een goede monitoring van de eventuele zwangerschap, moeten echter enkele voorwaarden worden toegevoegd:

- de preventie van grotere meerlingzwangerschappen;
- het vereiste van een stapsgewijze benadering: vrouwen uit een oudere leeftijdscategorie mogen pas in aanmerking komen voor hulp bij voortplanting indien de ervaring met iets jongere vrouwen uitwijst dat de risico's aanvaardbaar zijn. Als bovengrens voor trials zou een leeftijd van plusminus 50 jaar kunnen gelden.

De IVF-arts dient steeds ook de belangen van het gewenste kind voor ogen te houden. De reductie van de ethische problematiek van hulp bij voortplanting aan oudere wensmoeders tot de obstetrische risico's staat op gespannen voet met dit uitgangspunt. Rekening houdend met de psychosociale lange termijn-belangen van het toekomstige kind is hulp bij voortplanting 'all other things being equal' problematischer naarmate de leeftijd van de wensouders hoger is. Eventuele gunstige resultaten van de eerste trials, met vrouwen van 44 tot plusminus 50 jaar, leiden dan ook niet automatisch tot de conclusie dat een verdere verhoging van de leeftijdsgrens voor de vrouw verantwoord is. In het algemeen zal, juist met het oog op de bedoelde belangen van het kind, de maximale leeftijd van de vrouw niet veel hoger mogen zijn dan de leeftijd die is voorgesteld als maximum voor de eerste trials. Echter, ervan uitgaand dat met betrekking tot de belangen van het kind niet alleen de leeftijd van de wensmoeder relevant is, maar de combinatie van haar leeftijd met de leeftijd van haar partner, zou er (onder genoemde voorwaarden) ruimte kunnen zijn voor

uitzonderingen, analoog aan het toegangsbeleid bij KID.

Vanwege het experimentele karakter van hulp bij voortplanting aan oudere wensmoeders is een voorafgaande toetsing door een medisch-ethische commissie en een gedegen follow up vereist.

Deze beschouwing is vrijwel identiek aan een eerdere, gelijknamige, publicatie, verschenen in: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR, red., Fertiliteitsonderzoek en behandeling anno 1994. Proceedings van het congres gehouden op 9, 10, en 11 februari 1994, De Doelen, Rotterdam. Organon Nederland B.V., 1994.

Noten

1. Plato. Constitutie Politeia vertaald door Gerard Koolschijn. Amsterdam: Athenaeum - Polak & Van Genneep, 1991, 126. Overigens kent Plato aan mannen een aanzienlijk langere 'voortplantingsfase' toe, namelijk van het vijftiende levensjaar tot aan zijn vijfenvijftigste levensjaar. (ibid.)
2. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. Journal of the American Medical Association 1992;268:1275-1279; Id., Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. Lancet 1993;341:321-323; Antinori S, Versaci C, Hossein Gholami G, et al. Oocyte donation in menopausal women. Human Reproduction 1993;8:1487-1490.
3. Paulson RJ, Thornton MH, Francis MM, Salvador HS. Successful pregnancy in a 63-year-old woman. Fertility and Sterility 1997;67:949-951; Antinori S, Versaci C, Panci C, et al. Fetal and maternal morbidity and mortality in menopausal women aged 45-63 years. Fertility and Sterility 1997;67:949-951.
4. Royal Commission on New Reproductive Technologies. Proceed with care. Final Report of the Royal Commission on New Reproductive Technologies. Volume 1. Minister of Government Services Canada, 1993.
5. Cohen CB, ed., New ways of making babies. The case of egg donation. Commissioned by the National Advisory Board on Ethics in Reproduction (NABER). Bloomington/Indianapolis: Indiana University Press, 1996.
6. Loi no. 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
7. Human Fertilisation and Embryology Authority. Third Annual Report. (London) 1994.
8. KNMG. Commissie Medische Ethiek. IVF op latere leeftijd. Medisch Contact 1996;51:620-627; Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Herziening Planningsbesluit IVF. Den Haag, 1997.
9. Gesetz zum Schutz von Embryonen vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I S.2746).
10. Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, red., Handboek Gezondheidsethiek. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988, 427-456.
11. Zie voor een aantal interessante ethische beschouwingen de bundel geredigeerd door Cohen (cfr noot 5).
12. Wert G de. Synthesis report no.1 project: Biosphere and the economy: artificial reproduction - ethical and social issues. Commission of the European Communities, Brussels, 1990; Pennings G. The 'double track' policy for donor anonymity. Human Reproduction 1997;12:2839-2844.
13. Wert G de, Evers J. Eiceldonatie: de schaarste voorbij? Ethische overwegingen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1993;137:2155-2158; Zie ook: Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.

14. Zie voor het idee om ovariumweefsel van geaborteerde foetussen te transplanteren in het kader van de behandeling van infertiliteit: Gosden RG. Transplantation of ovaries and testes. In: Edwards RG, ed., *Fetal transplants in medicine*. Cambridge, Mass.: University Press, 1992, 253-279. Zie voor een kritische stellingname: De Wert, Evers, a.w. Overigens liet Gosden onlangs weten dat hij dit idee heeft laten vallen, mede omdat de zogenaamde in vitro rijping van eicellen afkomstig van levende donoren de schaarste aan donoreicellen naar verwachting kan oplossen (mededeling gedaan tijdens een workshop in het kader van het door het Instituut voor Gezondheidsethiek gecoördineerde BIOMED-project 'Ethical guidance on human embryonic and fetal tissue transplantation', september 1998).
15. Velde ER te. Zwanger worden in de 21ste eeuw: steeds later, steeds kunstmatiger. Utrecht: Rijksuniversiteit 1991 (oratie); Emancipatieraad. Het late ouderschap: over uitstel en afstel. Advies maatschappelijke consequenties uitgesteld ouderschap. Den Haag, december 1996.
16. In een eerdere beschouwing over dit onderwerp maakte ik een onderscheid tussen twee vermeende directe bezwaren, namelijk: 'het is onnatuurlijk', en 'er is geen medische indicatie'. (Zie: De Wert, a.w., noot 1.) Reden was dat ik vond dat beide argumenten, hoewel verweven, desalniettemin duidelijk moesten worden onderscheiden. Het eerste argument is immers algemeen - niet rol-specifiek - terwijl het tweede bezwaar wel rol-specifiek is - het herneemt a.h.w. het eerste bezwaar vanuit het specifieke perspectief van de gezondheidszorg c.q. arts. Bij nader indien vind ik deze opsplitsing weinig vruchtbaar, vandaar dat ik beide vermeende bezwaren hier samen bespreek.
17. Warren MA. Gendercide. The implications of sex selection. New Jersey: Rowman & Allanheld, 1985.
18. Royal Committee, a.w.
19. Zwart H. De morele betekenis van onze biologische natuur: ethische aspecten van postmenopauzaal moederschap. Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek 1994;4:39-42.
20. Kuitert HM. Een filosofie van de geneeskunde. Over het zingevend kader van medisch handelen. In: Id., *Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen*. Baarn: Ten Have, 1989, 23-29.
21. Ook Van Willigenburg stelt dat de intuïtieve weerstand bij velen tegen bepaalde vormen van medische 'manipulatie' wellicht beter niet kan worden uitgelegd in termen van grenzen die de biologische natuur zelf aan ons stelt. De weerstand heeft, aldus Van Willigenburg, eerder te maken met opvattingen over 'goed leven', dat vraagt om het respecteren van beperkingen en grenzen. (Zie: Willigenburg T van. Hermeneutiek kan niet zonder kritiek. Over de grenzen van het morele beroep op de 'biologische natuur'. Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek 1995;5:13-17; Id. Ethiek: denken tegen vooroordelen. Over verborgen moralismen en rationaliteit. Utrecht: Stichting Socrates, 1997 (oratie).) Mijn interpretatie van de weerstand tegen de peri- en postmenopauzale zwangerschap, in termen van opvattingen over 'goed ouderschap', gaat in dezelfde richting, maar sluit nauwer aan bij de specifieke context van de menselijke voortplanting.
22. Zie hiervoor bijvoorbeeld: Brock DW. Funding new reproductive technologies: should they be included in health insurance benefit packages? In: Cohen, ed., a.w., 213-130.
23. Zie bijvoorbeeld: Wikler DJ. Persuasion and coercion for health. Ethical issues in government efforts to change life-styles. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1978;56:303-338; Veatch RM. Voluntary risks to health. The ethical issues. *Journal of the American Medical Association* 1980;243:50-55; Beaufort I de. 'Eigen schuld, dikke bult'; een pijnlijke kwestie? In: Kiezen en delen. Achtergrondstudies in opdracht van de commissie Keuzen in de zorg. Rijswijk, 1991, nr.6.
24. KNMG, a.w. (noot 8).
25. Zo bijvoorbeeld de gynaecoloog Te Velde in een interview afgenomen door Chiara Soldati (Pro > oudere moeders < contra. AZU-Nieuws febr. 1994.)
26. In enkele buitenlandse IVF-centra is het gebruikelijk dat belangstellenden voor IVF met donoreicellen zelf een donor werven. Zie: Frydman R. A protocol for satisfying the ethical issues raised by oocyte donation: the free, anonymous, and fertile donors. *Fertility and Sterility* 1990;53:666-672. Onlangs werd een bijzondere casus gepubliceerd waarbij een dochter van de postmenopauzale wensmoeder fungeerde als eiceldonor. (De biologische vader was de nieuwe partner van de wensmoeder.) Zie: Neal RV, Swanson ML, Gong Y, Daikoku NH. Successful triplet pregnancy in a 51-Year-old woman after oocyte donation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997;14:412-413. Ethische aspecten van deze wel heel

bijzondere vorm van intra-familiaire donatie betreffen niet alleen de vrijwilligheid van de donatie (hoe kan worden gewaarborgd dat de dochter niet onder een zodanige druk staat dat de vrijwilligheid van donatie in het gedrang komt?), maar ook de psychosociale effecten van de gezinssamenstelling. Bedenk dat de genetische moeder van het toekomstige kind in dit geval tevens zijn/haar half-zus is, en de juridische c.q. sociale moeder tevens (vanuit genetisch oogpunt) de oma. Een nadere bezinning op dergelijke donaties is van belang.

27. Zie De Wert, Evers, a.w. Overigens verdedigen Evers en ik dat het primaire voordeel van in vitro rijping van eicellen gelegen is in de verbetering van de reguliere IVF-behandeling, en dat deze techniek pas in de kliniek mag worden geïntroduceerd nadat nader pre-klinisch (embryo-)onderzoek is verricht naar de veiligheid ervan. Zie ook: Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Rijswijk, 1998.

28. Joffe T. Life begins at sixty: babies for the older woman. *Bulletin Medical Ethics* 1994, may, 19-24.

29. Bruinse H. De medische gevolgen van de toename van de leeftijd van zwangeren voor het zwangerschapsverloop. In: Beets G, Verloove-Vanhorick P, red., Een slimme meid regelt haar zwangerschap op tijd. Amsterdam/Lisse: Swets & Zeitlinger, 1992, 37-43.

30. Rochat RW, Koonin LW, Atrash HK, et al. Maternal mortality in the United States. *Obstetrics and Gynecology* 1988;72:91-97.

31. Voor de volledigheid wijs ik er op dat er vormen van medisch-geassisteerde voortplanting denkbaar zijn die de kinderwens van oudere vrouwen vervullen met omzeiling van de risico's voor haar gezondheid. Denk aan het inschakelen van een draagmoeder. Stel, dat (niet-commercieel) draagmoederschap onder omstandigheden moreel aanvaardbaar is, is het dan ook verantwoord dat een arts meewerkt aan draagmoederschap ten behoeve van een vrouw van vijftig of zestig jaar? Wie uitsluitend of vooral kijkt naar de medische risico's voor de zwangere vrouw zal vermoedelijk bevestigend antwoorden. Echter, de psychosociale risico's van ouderschap op hoge leeftijd voor het kind blijven hier onverminderd bestaan. Op dit aspect kom ik aanstonds terug. De ethiek van draagmoederschap blijft hier buiten beschouwing. Een goede introductie biedt Ruth Macklin. *Surrogates & other mothers*. Philadelphia: Temple University Press, 1994 (m.n. hoofdstuk 3).

32. De VNVA oordeelt dat vanwege de risico's zowel adequate voorlichting aan oudere wensmoeders noodzakelijk is als een gedegen follow up studie. Zie: Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen. Persbericht. VNVA-krant mei 1994, 17-18. Dit standpunt is onbevredigend, aangezien daarmee geen enkele inhoudelijke grens of zorgvuldigheidsvoorwaarde wordt bepleit.

33. Een dergelijke ingreep is, voorzover bekend, tot nog toe niet verricht, maar theoretisch zou dit mogelijk zijn. Wat betreft de doelgroep valt bijvoorbeeld te denken aan vrouwen zonder baarmoeder, maar met normaal functionerende eierstokken. Haar eicellen zouden in vitro kunnen worden bevrucht, waarna een embryo zou kunnen worden geplaatst in de zg peritoneale ruimte. In theorie is het mogelijk dat het embryo zich innestelt in het omentum (buikvliesplooï), en dat een zogenaamde abdominale zwangerschap ontstaat. De inductie van een dergelijke zwangerschap zou wellicht ook mogelijk zijn bij (biologische) mannen. Belangstelling is geuit door o.a. van oorsprong mannelijke transsexuelen, die nu als vrouw door het leven gaan, homoseksuelen, en gehuwde mannen met een onvruchtbare vrouw. Omdat dergelijke zwangerschappen een ernstig gezondheidsrisico vormen voor de betreffende 'zwangere' (denk vooral aan hevige bloedingen) is hulp bij het induceren ervan moreel onverantwoord, ook al zeggen sommige belangstellenden dat zij bereid zijn het risico te nemen. Uitvoerig hierover: Walters W. The artificial induction of abdominal pregnancy. In: id., ed., *Human reproduction: current and future ethical issues*. London: Baillière Tindall, 1991, 731-742.

34. Bruinse, a.w.

35. Antinori et al., a.w. (zie noot 2). De praktijk om ook een HIV-test op te nemen in het voorafgaande medisch onderzoek laat ik hier buiten beschouwing. Zie hiervoor hoofdstuk 2.

36. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Human Reproduction* 1996;11:2540-2543; Borini A, Bafaro G, Violini F, et al. Pregnancies in postmenopausal women over 50 years old in an oocyte donation program. *Fertility and Sterility* 1995;63:258-261.

37. Het valt op dat de NABER in haar rapport weliswaar pleit voor 'extreme caution' bij het verhogen van de leeftijdsgrens, maar tegelijk slechts minimale zorgvuldigheidsvoorwaarden voor deze praktijk formuleert, namelijk een voorafgaand medisch onderzoek van de vrouw, en een goede 'monitoring' van de eventuele zwangerschap. Zie NABER, a.w. (noot 5).
38. KNMG, a.w.; Gezondheidsraad, Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (noot 8).
39. Craft I, Fedah M, Tsigotis M, et al. Pregnancy in post-menopausal women. *Lancet* 1993;341: 697.
40. Sauer et al, a.w. (noot 36).
41. Craft et al., a.w.
42. Sauer et al., a.w.
43. Sauer c.s. tonen zich verrast door de ongunstige resultaten van hun praktijk: 'We were not expecting that high implantation rates would be maintained in this group of older patients ... Therefore, we were also not anticipating problems with multiple gestations in older patients.' (Sauer et al., a.w.) De vraag is natuurlijk of hun eerdere naïviteit getuigt van een professionele attitude.
44. Zo bijvoorbeeld: Christiaens M, Nijs P, Rolies J. Kunstmatige voortplanting. Over het rapport van de Gezondheidsraad. *Medisch Contact* 1987;42:1059-1064.
45. Steinbock B, McClamrock R. When is birth unfair to the child? *Hastings Center Report* 1994;24:15-21.
46. Arras JD. AIDS and reproductive decisions: having children in fear and trembling. *The Milbank Quarterly* 1990;68:353-382.
47. KNMG, a.w. Het genoemde argument vraagt om een verdere analyse. Dat gaat echter het bestek van dit boek te buiten.
48. Verloove-Vanhorick P. Zwanger op oudere leeftijd: gevolgen voor het kind. In: Beets G, Verloove-Vanhorick P, a.w., 44-49.
49. Neal et al., a.w.
50. Uit onderzoek onder jongere moeders is bekend dat een drieling regelmatig leidt tot stress, uitputting, en isolement. Zie hiervoor: Garel M, Salobir C, Blondel B. Psychological consequences of having triplets: a 4-year follow-up study. *Fertility and Sterility* 1997;67:1162-1165.
51. Ruddick W. Parents and life prospects. In: O'Neill O, Ruddick W, eds., *Having children. Philosophical and legal reflections on parenthood*. Oxford University Press 1979, 124-137.
52. Arras, a.w.
53. American Fertility Society. Guidelines for gamete donation: 1993. *Fertility and Sterility* 1993;59:suppl.1,7s. Deze 'probleem-reductie' staat overigens in schril contrast met een eerdere verklaring van de 'Ethics Committee' van dezelfde AFS, volgens welke zij, mede gezien de 'familiale' risico's, ernstige bedenkingen heeft bij iedere poging om een zwangerschap tot stand te (helpen) brengen 'beyond the ordinary childbearing age'. Zie hiervoor: Ethics Committee of the American Fertility Society. *Fertility and Sterility* 1986;46:suppl.1,43-44s.
54. Edwards RG. Pregnancies are acceptable in post-menopausal women. *Human Reproduction* 1993;8:1542-1543.
55. Beauchamp TL, Childress JF, *Principles of biomedical ethics*. Second edition. New York/Oxford: Oxford University Press, 1983, 106 e.v.
56. De praktijk van Sauer c.s. stemt overigens ook op dit punt treurig. Hij merkt op dat de vrouwen van 50-plus die door hem werden behandeld gemiddeld een iets *jongere* partner hebben. Echter, de 'range' is enorm, namelijk van 27 tot 70 jaar. In het lijstje met 'toelatingscriteria' voor vrouwen van 50-plus ontbreekt een leeftijdslimiet voor de partner. Het blijkt dat Sauer ook paren heeft behandeld waarvan de vrouw 50-plus en de man 70 jaar was. Hij benadrukt overigens dat het behandelend team in het gesprek met de wensouders de nadruk legt op 'issues of parenting ... especially with respect to advanced age'. Curieus is

dat Sauer wel eist dat de vrouw gehuwd is. Een vrouw van 55 die getrouwd is met een man van 70 wordt dus wel behandeld - mag een man van 80 ook? - maar een vrouw van 50 die samenwoont met haar vriend van 40 niet. Zie: Sauer et al, a.w. (zie noot 2).

57. Huengsberg M. Routine testing for HIV at infertility clinics. *British Medical Journal* 1991;303:645.

58. Ik geef hier aan de term 'vervangingsargument' een andere betekenis dan in de gezondheidsethiek gangbaar is. Zie: Glover J. *Causing death and saving lives*. Harmondsworth, 1977.

59. O'Neill O. Begetting, bearing and rearing. In: O'Neill en Ruddick (eds.), a.w.

60. Sauer et al, a.w. (noot 2).

61. Flamigni C. Egg donation to women over 40 years of age. *Human Reproduction* 1993;8:1343-1344.

62. Citaat ontleend aan: Beck M. How far should we push Mother Nature? *Newsweek*, January 17, 1994.

4 REDUCTIE VAN DE MEERLINGZWANGERSCHAP: EEN THEMA MET ABERRATIES

4.1 Inleiding

De voortplantingstechnologie roept legio ethische vragen op.¹ Sommige betreffen 'vóórvragen', zoals: 'is techniek X verantwoord?'. Vooropgesteld dat het antwoord bevestigend luidt, rijst de vraag: 'welke zijn de indicaties en contra-indicaties'? In het laatste geval gaat het, zoals in de beide voorafgaande hoofdstukken, om ethische vragen rond de selectie van patiënten. Een andere categorie van ethische vragen betreft de manier waarop technieken worden toegepast, het 'hoe', en de mogelijke ongewenste effecten op korte of langere termijn. Dit hoofdstuk concentreert zich op een controversiële en (in de ethische literatuur) relatief onderbelichte problematiek uit deze laatste categorie, namelijk de meerlingzwangerschap, alsmede de 'oplossing' ervan: de zogenaamde 'reductie van de meerlingzwangerschap'. Het gaat hierbij, simpel gezegd, om het doden van één of meer foetussen wanneer er sprake is van een meerling. Zoals duidelijk zal worden, bestaan er verschillende, niet-selectieve en selectieve, toepassingen van een reductie van de meerlingzwangerschap, die ieder deels specifieke morele vragen oproepen.

Eerst is een terminologische opmerking nodig. De bedoelde procedure wordt in de literatuur verschillend aangeduid. Op alle voorgestelde termen is kritiek mogelijk. Minstens in een aantal gevallen lijkt er sprake van 'Sprachpolitik' of persuasief taalgebruik. Termen als 'selective birth' en 'enhanced survival of multifetal pregnancies' bijvoorbeeld zijn wel erg versluierend. Ook al is de ingreep in een (klein) aantal gevallen gericht op het voorkómen van het overlijden van *alle* foetussen (zie paragraaf 4.3.1), deze aanduidingen gaan aan de eigenlijke handeling voorbij. De termen selectieve - of partiële abortus zijn inaccuraat, omdat de gedode foetus aanwezig blijft in de baarmoeder, en er geen sprake is van een zwangerschapsafbreking. Bovendien is de term selectieve abortus verwarrend; deze wordt immers al jaren gebruikt voor het afbreken van de zwangerschap 'op genetische indicatie'. De aanduiding 'foetocide' zou even goed kunnen verwijzen naar abortus provocatus, of naar het doden van een 'te aborteren' of geaborteerde, nog levende, foetus. Dit bezwaar kleeft ook aan de term 'foetale levensbeëindiging'. Blijven over de termen 'foetus-' of 'embryoreductie' en reductie van de meerlingzwangerschap (soms afgekort tot 'reductie'). Ik geef de voorkeur aan het laatste, omdat deze term internationaal het meest geaccepteerd is, en het beste aangeeft waar het om gaat: de vrouw is na de ingreep niet minder zwanger, maar zwanger van minder.

De indeling van dit hoofdstuk is als volgt. Om te beginnen schets ik enkele lijnen in het debat over de 'status' van het ongeborn leven (de 'vrucht'), een probleem dat in het debat over de reductie een centrale plaats inneemt. (paragraaf 4.2) Daarna komt de ethiek

van de reductie en preventie van de meerlingzwangerschap aan de orde. Eerst wordt de morele problematiek van de *niet*-selectieve reductie geschetst. (paragraaf 4.3.1) Aansluitend geef ik een ethisch commentaar bij de selectieve reductie. (paragraaf 4.3.2)

4.2 De status van ongeboren leven

De status van ongeboren (menselijk) leven is en blijft een punt van onenigheid, ook, en wellicht met name, onder ethici. Wie verwacht dat een grondige bestudering van de materie leidt tot duidelijke opvattingen die op ieders instemming kunnen rekenen (of althans op de instemming van degenen die er lang over hebben nagedacht) komt bedrogen uit. Voor systematische en gedetailleerde overzichten van de stand van het debat verwijs ik naar de literatuur.² In deze paragraaf wordt het debat globaal in kaart gebracht, en geef ik mijn eigen positie aan.

Wat betreft de vraag naar 'de status' van ongeboren (menselijk) leven moet men onderscheid maken tussen de ontologische en de morele status. Met de vraag naar de ontologische status is bedoeld de vraag tot welke zijns categorie het ongeboren leven behoort, concreet: gaat het om een persoon of niet? De ontologische vraag is niet zonder praktische relevantie: het antwoord op de ontologische vraag heeft implicaties voor de morele status van het ongeboren leven, voor de (mate van) beschermwaardigheid ervan. De 'Sitz im Leben' van de discussie over de ontologische status van de vrucht is niet voor niets het klassieke abortusdebat.

Met betrekking tot de ontologische status van de vrucht bestaat geen overeenstemming. Reden voor deze dissensus is dat er verschillende, tot elkaar onherleidbare tradities en persoonsconcepties bestaan.

Kenmerkend voor het zogenaamde 'metafysisch' persoonsbegrip is dat de aandacht uitgaat naar wat een bepaalde entiteit in wezen is. Toegespitst op de vrucht: wil men weten of de vrucht een persoon is, dan moet men niet bezien welke kenmerken, eigenschappen en vaardigheden de vrucht actueel bezit, maar wat de in aanleg aanwezige ('radical') capaciteit is van de vrucht.³ Wat de vrucht 'momenteel' *kan* bepaalt niet wat hij *is* (persoon of niet), maar wat een vrucht *is* bepaalt wat hij uiteindelijk *kan*. Het is de in aanleg aanwezige capaciteit die bepaalt of wij met een persoon te maken hebben.

De implicaties van deze benadering zijn overigens niet zo eenduidig als men soms denkt. Men kan binnen de metafysische traditie tenminste drie verschillende standpunten onderscheiden:

- de vrucht is een persoon vanaf de bevruchting; dit standpunt, wel aangeduid als 'conceptionalisme', gaat meestal terug op 'the proof from genotype'; wanneer het embryo is ontstaan uit menselijke voortplantingscellen is het een persoon, en wel omdat het op grond van zijn genotype het potentieel heeft om persoonskenmerken te ontwikkelen.

- de vrucht is een persoon vanaf de 'individuatie'; deze variant houdt in dat de vrucht een persoon is zodra er sprake is van een 'ontologische individualiteit'.⁴ De conceptionalisten gaan er van uit dat tussen de bevruchte eicel en de volwassenen niet alleen een genetische maar ook een ontologische identiteit bestaat - 'het is hetzelfde individu in een andere fase van zijn ontwikkeling'. Dit laatste nu wordt bestreden door de aanhangers van de 'individuatie-theorie': er bestaat een 'ontologische breuk' tussen de bevruchte eicel en de volwassene, niet alleen omdat zich uit de bevruchte eicel meer dan één embryo kan ontwikkelen, maar ook omdat zich uit de bevruchte eicel na enkele dagen twee verschillende cellijnen ontwikkelen; enerzijds het zogenaamde trophoctoderm, waaruit uitsluitend buitenembryonale weefsels ontstaan, zoals de placenta, en anderzijds de zogenaamde 'inner cell mass' (ICM), waaruit behalve buitenembryonale weefsels ook het eigenlijke embryo zal ontstaan. Pas bij de vorming van de zogenaamde 'primitieve streep', ongeveer twee weken na de bevruchting, ontstaat een individu dat tijdens de volgende ontwikkelingsfasen de eigen ontologische identiteit behoudt. Omdat ontologische individualiteit een noodzakelijke voorwaarde is voor persoon-zijn slaan de conceptionalisten, zo stellen de critici, de plank mis. Voor aanhangers van het hier aangestipte alternatief is de individualiteit van het embryo behalve een noodzakelijke óók een voldoende voorwaarde voor persoon-zijn.

- de vrucht is een persoon zodra de grondstructuur van de grote hersenen is gevormd.⁵ Aanhangers van deze opvatting ontkennen dat ontologische individualiteit een voldoende voorwaarde is voor persoon-zijn. Er is meer nodig, omdat persoon-zijn verwijst naar een 'geistbestimmte Individualität'; persoon-zijn vereist dat de noodzakelijke voorwaarden voor het beschikken over 'geestelijke vermogens' aanwezig zijn. Deze vermogens zijn, ondanks hun immaterialiteit, gebonden aan bepaalde neurologische structuren, meer in het bijzonder de neocortex. Pas als de grondstructuur daarvan aanwezig is, kan gesproken worden van een persoon. De meeste aanhangers van deze opvatting situeren het begin van de ontologische breuk ergens rond de zesde week na de bevruchting.

Gemeenschappelijk aan deze verschillende theorieën is dat de actualisering van de persoonskenmerken van ondergeschikt belang is voor de bepaling van de ontologische status van de ongeborene.

De 'Sitz im Leben' van deze ontologische discussie is, zoals gezegd, de discussie over abortus provocatus. Men gaat hierbij veelal uit van de premisse dat, indien de foetus moet worden beschouwd als een persoon, abortus provocatus onaanvaardbaar (zelfs: 'moord') is - de vrucht zou dan immers delen in de onaantastbaarheid die ons allen toekomt, en beschikken over persoonsrechten, waaronder het recht op leven. Deze premisse is aan het wankelen gebracht door de filosofe Thomson.⁶ Zelfs als de vrucht persoon zou zijn - Thomson ontkent dit overigens, zij vertrekt van deze premisse 'for the sake of argument' - kan abortus volgens haar onder omstandigheden moreel aanvaardbaar zijn. De ongeborene heeft, zo betoogt zij, slechts het recht om te verblijven in het lichaam van de vrouw (een 'positief claimrecht') wanneer de vrouw expliciet een speciale verantwoordelijkheid

voor de vrucht heeft aanvaard. In geval van verkrachting en mislukte anticonceptie is daarvan geen sprake, en bijgevolg evenmin van een morele plicht om de zwangerschap uit te dragen. Over de validiteit van Thomson's benadering bestaat verschil van mening. De discussie gaat vooral over de vraag of is vol te houden dat iemand alleen morele plichten heeft jegens personen voor wie hij vrijwillig een speciale verantwoordelijkheid heeft aanvaard.⁷

Van groter belang voor de hedendaagse discussie is dat het metafysisch persoonsbegrip als zodanig omstreden is. Critici, waartoe ik ook zelf behoor, zijn van mening dat het persoonsbegrip te veel wordt opgerekt door te stellen dat een 'radicale capaciteit' om (op termijn) persoonskenmerken te ontwikkelen op zich volstaat voor persoon-zijn. Door deze 'inclusieve' definitie wordt het verschil tussen personen en potentiële personen vertroebeld. Persoon-zijn vereist de actuele capaciteit om bepaalde persoonseigenschappen te manifesteren - een 'presently exercisable ability'. Een menselijk organisme dat aan het begin van een ontwikkeling staat die uiteindelijk kan leiden tot een individu dat actueel over de betreffende persoonsvermogens bezit *is* nog geen persoon - evenmin als een beukenzaadje reeds een beuk is.

Welke vermogens moeten dan precies 'presently exercisable' zijn, wil er sprake zijn van een persoon? Hoewel de antwoorden op deze vraag tal van variaties vertonen, gaat het in feite om één fundamenteel vermogen - zonder welk andere persoonsvermogens niet mogelijk zijn - namelijk zelfbewustzijn, of ook: het vermogen om het eigen bestaan als een goed te beschouwen.⁸ De implicatie van deze theorie is (onder andere) dat ongeboren leven geen persoon is. Wanneer de mens dan wel precies persoon wordt is niet geheel duidelijk aan te geven. Vóór de geboorte kan 'slechts' sprake zijn van een potentiële persoon.

Wat geldt voor de opvatting dat de vrucht een persoon is, geldt ook hier: de morele implicaties van de status 'potentiële persoon' zijn omstreden - consensus is hier zelfs nog verder te zoeken, getuige met name het intensieve debat over de (in)validiteit van het zogenaamde 'potentialiteitsargument'.

Aan de ene kant van het spectrum bevinden zich de aanhangers van de zogenaamde 'person-view', volgens welke alleen personen *direct* beschermwaardig zijn.⁹ Binnen deze benadering heeft de vrucht, in zijn hoedanigheid van potentiële persoon, geen *onafhankelijke* morele status. Dit wil niet per se zeggen dat de vrucht geen voorwerp is van morele consideratie. Op verschillende manieren kan ongeboren leven een plaats krijgen binnen de kring van 'moral patients'. Volgens een eerste opvatting hangt het al-dan-niet beschermwaardig zijn van ongeboren leven af van de bestemming die de direct betrokkenen (bijvoorbeeld de zwangere vrouw) er aan geven. Willen zij de vrucht laten uitgroeien tot een kind, dan - alleen dan - verdient de vrucht respect, op grond van de waarde ervan voor de aanstaande ouders. De beschermwaardigheid is binnen deze optiek dus een afgeleide van de preferenties van derden. Vernietiging van een vrucht die men niet tot kind wil laten uitgroeien is een moreel neutrale handeling; er is vanuit ethisch perspectief

'niets aan de hand'. Abortus provocatus is, aldus begrepen als een 'self-regarding act', moreel vergelijkbaar met een bezoek aan de kapper.

Aanhangers van de 'person-view' kunnen een 'indirecte' beschermwaardigheid ook - ten tweede - funderen op de symbolische waarde van niet-persoonlijk leven. Respect voor menselijk leven dient, zo luidt deze redenering, een algemeen maatschappelijk belang, of, wellicht preciezer, het welbegrepen eigenbelang van personen. Wanneer niet-persoonlijk menselijk leven als louter object wordt behandeld, kan dat leiden tot afstomping - het is voor iedereen, inclusief personen in de strikte zin, beter te leven in een samenleving waarin de deugd van zorg voor menselijk leven wordt gecultiveerd. Bovendien kan een ontkenning van de waarde van niet-persoonlijk leven vanwege onduidelijkheid over de precieze grens tussen persoonlijk en niet-persoonlijk leven uiteindelijk zelfs het leven en/of welbevinden van personen in gevaar brengen. Dit gevaar is met name reëel met betrekking tot mensen die zich op de grens bevinden van persoonlijk en niet-persoonlijk leven (denk bijvoorbeeld aan verminderd-competente en incompetente individuen). In verband met de indirecte beschermwaardigheid van (nog-)niet-persoonlijk menselijk leven wordt wel gesproken van 'betekenis bij associatie'.¹⁰ Er bestaat verschil van mening over de vraag aan welke categorieën (menselijke) 'niet-personen' die symbolische waarde toekomt, met name of ook de foetus, die nog niet (middels de geboorte) is togetreden tot 'de publieke ruimte', een dergelijke waarde heeft.¹¹ Sommige auteurs beantwoorden deze vraag bevestigend, op grond van een zekere gelijkenis ('similarity') van ongeboren en persoonlijk leven. Echter, omdat deze gelijkenis, afhankelijk van de mate van ontwikkeling van de vrucht, groter of kleiner is, kan ook de mate van (indirecte) beschermwaardigheid (sterk) variëren.¹² Voorzover de aanhangers van de 'person-view' de foetus al een symboolwaarde toekennen, geven zij verschillende antwoorden op de vraag of, en zo ja onder welke omstandigheden, deze sterk genoeg wordt geacht om abortus provocatus moreel te kunnen blokkeren. Het belang van de zwangere vrouw bij een gewenste abortus lijkt binnen deze optiek bij voorbaat overwegend, zeker als dit vroeg in de zwangerschap gebeurt.

Het is de verdienste van de opvatting van de symbolische (of sociale) betekenis van ongeboren leven dat de beschermwaardigheid ervan niet enkel en alleen wordt gefundeerd in de relatie die de aanstaande ouders daar eventueel mee willen aangaan. Gemeenschappelijk aan beide opvattingen is dat de beschermwaardigheid van ongeboren leven slechts indirect is, in de zin van: ontleend aan de preferenties of (vermeende) belangen van derden. Reinders wijst er in zijn kritiek terecht op dat mensen die 'symbolische waarde bij associatie' wel of niet kunnen erkennen - het is een contingent gegeven: 'De vraag is of dit contingente gegeven voldoende is om er de morele status van het ongeboren leven op te kunnen baseren?'.¹³ Deze scepsis betreft overigens niet per se de waarde van het argument van de symbolische betekenis als zodanig. De scepsis betreft slechts de opvatting dat deze symboolwaarde van ongeboren leven de enige grondslag is voor de beschermwaardigheid ervan. De symboolwaarde kan zeker een *additioneel* argument zijn

om ongeboren leven als beschermwaardig te beschouwen, een argument-naast-andere-argumenten, die de beschermwaardigheid van ongeboren leven funderen in (een eigenschap van) het ongeboren leven *zelf*. De vraag is: welk(e) argument(en) dan?

De beste kandidaat is het potentialiteitsargument. Ook dit argument kent verschillende varianten:

a. de 'harde' versie: 'het embryo is een potentiële persoon, daarom moet je het nu al vast als persoon behandelen'. (Het valt op dat het potentialiteitsargument in de literatuur vaak wordt geïdentificeerd met deze strenge variant). Dit standpunt komt er op neer dat het embryo even beschermwaardig is als een persoon. Zo gezien bestaat er in de praktijk dus geen verschil met de dominante versie van de eerder genoemde metafysische theorie. Voor een uitvoerige kritiek op deze redenering verwijs ik naar de oratie van Den Hartogh.¹⁴ Ik beperk mij hier tot zijn commentaar dat het predicaat 'potentieel' een zogenaamd alienans is: 'als Y een potentiële X is, volgt daaruit dat Y géén X is, en is er dus ook een enkele reden mee aangegeven waarom je Y als een X zou moeten behandelen.'

b. de 'zwakkere' versie: ongeboren (menselijk) leven verdient ons respect op grond van het vermogen uit te groeien tot een menselijke persoon. Dit inherente vermogen is een grond om aan de vrucht een reële beschermwaardigheid toe te kennen - die echter relatief gering is vergeleken met de beschermwaardigheid van personen. De beschermwaardigheid van ongeboren leven is dus niet absoluut, zij dicteert niet van tevoren de uitkomst als zich een moreel conflict voordoet - dan zou er eigenlijk geen sprake zijn van een conflict - maar vergt in conflictsituaties een zorgvuldige afweging. (Zoals aanstonds zal blijken is een nadere kwalificatie van de reikwijdte van het potentialiteitsargument nodig).

Een heet hangijzer is of de beschermwaardigheid van ongeboren leven tijdens de ontwikkeling tot mens toeneemt of niet (dus gelijk blijft). De dominante opvatting is dat er sprake is van een toenemende, progressieve, beschermwaardigheid: de vrucht is beschermwaardig vanaf het prille begin (de bevruchting), maar de beschermwaardigheid neemt toe naarmate de vrucht groeit.¹⁵ Hoe verder de vrucht in het ontwikkelingsproces is, hoe dichter hij de 'terminus ad quem' (de menselijke persoon) nadert, des te zwaarder weegt in geval van een moreel conflict de beschermwaardigheid van het ongeboren leven. Dit zogenaamde gradualiteitsargument strookt met de intuïtie dat een pas bevruchte eicel moreel gezien van een andere orde is dan een bijna voldragen foetus of een pasgeboren baby - ook al kunnen alle(n) worden beschouwd als 'slechts' potentiële persoon. De opvatting van de toenemende beschermwaardigheid ligt al geruime tijd onder vuur. Zij is in ons land vooral aan de kaak gesteld door Reinders: 'Ook al is 'toenemende beschermwaardigheid' als morele intuïtie niet zonder overtuigingskracht, dat ontslaat ons niet van de taak om te laten zien waarom de continuïteit tussen embryo en foetus minder gewicht in de schaal werpt dan het verschil tussen beide.'¹⁶ Overtuigende argumenten voor de opvatting van de toenemende beschermwaardigheid ontbreken, aldus Reinders. Het

gradualiteitsargument loopt volgens hem vast omdat het vermogen tot mens uit te groeien (een van de pijlers van het argument) niet toe- of afneemt - 'het vermogen om tot mens uit te groeien als reden om embryo's beschermwaardigheid toe te kennen blijft in elk stadium in beginsel precies hetzelfde.'

Ik beperk mij hier tot twee kanttekeningen bij deze kritiek. Om te beginnen: Reinders' alternatief, namelijk dat de hele prenatale ontwikkeling op zichzelf geen enkele morele betekenis heeft, blijft contra-intuïtief. Het gebruik van het spiraaltje of de 'morning after' pil zouden ethisch gezien het equivalent zijn van abortus provocatus in het derde trimester van de zwangerschap omdat in beide gevallen het leven van een potentiële persoon wordt beëindigd. Wil Reinders deze conclusie van zijn positie echt onderschrijven? Het gradualiteitsargument heeft in ieder geval de verdienste dat het, aansluitend bij morele intuïties, gedifferentieerde(r) ethische oordelen mogelijk maakt. Bovendien: uit de twijfel aan de houdbaarheid van de opvatting dat de mate van beschermwaardigheid een continu of lineair stijgende lijn vertoont volgt geenszins automatisch dat de prenatale ontwikkeling geen enkele betekenis heeft voor de morele status van de vrucht. Zoals zo vaak geldt: 'tertium datur'. Ik wijs hier opnieuw op de 'individuele' van het embryo rond de veertiende dag na de bevruchting. Zoals gezegd, zien sommigen de individuatie als een noodzakelijke-en-tevens-voldoende voorwaarde voor persoon-zijn. Hoewel daarmee (volgens alle critici van het metafysisch persoonsbegrip) de ontologische relevantie van de individuatie wordt overtrokken, kan op goede gronden worden verdedigd dat de individuatie moreel van belang is. Ik licht dit toe aan de hand van een ingenieuze ontleding van het potentialiteitsargument door de Australische filosoof Buckle. Hij maakt een onderscheid tussen twee vormen van potentialiteit: 'the potential to become' en 'the potential to produce': 'The power to become is the power possessed by an entity to undergo changes which are changes to itself, that is, to undergo growth or, better still, *development*. The potential to become can thus be called developmental potential. The process of actualizing the potential to become preserves some form of individual identity. It is for this reason that the potential to become is peculiarly appropriate to arguments which are concerned to establish the importance of respecting capacities of a specific individual. The potential to produce differs precisely in this respect - it does not require that any form of identity be preserved.'¹⁷ Het potentialiteitsargument hanteert het begrip potentialiteit in de eerste betekenis: 'X verdient respect op grond van zijn vermogen zich te ontwikkelen tot Y indien X gedurende die ontwikkeling zijn eigen identiteit bewaart'. Welnu, zaad- en eicellen kunnen weliswaar samen een foetus en (uiteindelijk) persoon 'produceren', maar behouden in dat proces niet hun eigen identiteit - zij blijven als het ware niet 'zichzelf'. Zij hebben dan ook niet de morele status van potentiële persoon. Anders dan vaak wordt gedacht, geldt, aldus Buckle, hetzelfde ook voor de pas bevruchte eicel. Deze is niet identiek aan de foetus en persoon die eruit kan ontstaan. Uit de bevruchte eicel ontstaan immers *verschillende* celtypen, waaronder de voorlopers van de placenta en andere extra-embryonale weefsels, en slechts uit één type cel ontstaat na ongeveer twee weken het

zogenaamde 'embryo proper'. Ook het gegeven dat een prille embryo zich kan splitsen in twee of meer embryo's, en dat twee embryo's kunnen versmelten tot één embryo, maakt duidelijk dat in de vroegste fase van de ontwikkeling niet wordt voldaan aan de identiteits-eis. Met andere woorden: pas ongeveer twee weken na de bevruchting is er sprake van een individu dat zich met behoud van de eigen identiteit (als alles goed gaat) ontwikkelt tot persoon. Hiermee is de reikwijdte van het potentialiteitsargument ingeperkt - het argument is niet van toepassing op het prille (pre-, of pre-implantatie-) embryo.

Rest de vraag wat dan de reden is voor de beschermwaardigheid van het embryo-voorafgaand-aan-de-individuatie. Is er dan eigenlijk wel sprake van een reële beschermwaardigheid? Hoe kan deze worden gefundeerd zonder tevens de beschermwaardigheid van gameten te poneren? Het antwoord moet waarschijnlijk luiden dat de symboolwaarde van het prille embryo de enige grond is voor de beschermwaardigheid ervan. Over de praktische implicaties van deze voorlopige conclusie valt te twisten. Mij lijkt dat de beschermwaardigheid van het prille embryo relatief gering is, juist omdat het waarschijnlijk zelfs niet in minimale zin te beschouwen is als een menselijk *individu*.

Resumerend: de beschermwaardigheid van ongeboren leven kan vermoedelijk het best worden gefundeerd in een combinatie van argumenten, namelijk het potentialiteitsargument (een argument voor directe beschermwaardigheid) en de symboolwaarde (een reden voor indirecte beschermwaardigheid). Het potentialiteitsargument is echter alleen plausibel in de zwakkere variant. Bovendien geldt het waarschijnlijk slechts geclausuleerd, namelijk vanaf de individuatie. In de fase daarvoor lijkt het potentialiteitsargument ('the potential to become') niet van toepassing. De beschermwaardigheid van het prille embryo is dan uitsluitend gefundeerd in de symboolwaarde ervan, en relatief gering. De precieze implicaties van de 'status potentialis' van de geïndividualiseerde vrucht zijn omstreden, mede ten gevolge van de controverse inzake de opvatting van de toenemende beschermwaardigheid van de vrucht.

4.3 Reductie of preventie van de meerlingzwangerschap?

De reductie van de meerlingzwangerschap kent verschillende ratio's. Omdat men deze moreel gezien niet over één kam kan scheren, besteed ik er afzonderlijk aandacht aan.

4.3.1 Hulp bij infertiliteit en reductie van de meerlingzwangerschap

4.3.1.1 Inleiding

Bij het eerste type reductie gaat het om reduceren van een meerlingzwangerschap die om een of andere reden te omvangrijk wordt geacht. In de regel gaat het om zwangerschappen die zijn ontstaan in de context van 'medisch-geassisteerde voortplanting' oftewel hulp bij infertiliteit, concreet:

- IVF;
- GIFT, dit is 'gamete intrafallopian transfer', een techniek waarbij zaadcellen en onbevuchte eicellen in de eileiders worden geplaatst met de bedoeling de kans op bevruchting en zwangerschap te vergroten¹⁸; en
- de 'gecontroleerde hyperstimulatie', dit is een hormoonbehandeling die tot doel heeft meerdere eicellen te laten rijpen en zodoende de kans op zwangerschap (in dit geval: door een natuurlijke bevruchting) te vergroten.

Deze beschouwing concentreert zich op de (reductie en preventie van de) meerlingzwangerschap na een IVF-behandeling.

Als men in het kader van een IVF-behandeling meerdere embryo's in de baarmoeder plaatst neemt de kans op een zwangerschap toe. Dit verklaart waarom bijna alle centra liefst meer dan één embryo overplaatsen. Echter, zodoende neemt ook de kans op een meerlingzwangerschap toe. Het aantal meerlingzwangerschappen bij IVF schommelde internationaal tot voor kort rond de 30%. (Dit percentage is in de totale populatie ongeveer 1%). Volgens gegevens van de Britse 'Human Fertilisation and Embryology Authority' bedroeg het aantal tweelingen bij IVF in Engeland ongeveer 25%, en het percentage drielingen 5-10%.¹⁹ Vermoedelijk bestaan met name wat betreft het percentage IVF-drielingzwangerschappen inmiddels aanzienlijke verschillen per land, nu in een aantal landen, waaronder Nederland, gemiddeld minder embryo's per transfer worden overgeplaatst dan voorheen. Tegen deze achtergrond komen vierlingen, vijfelingen, etcetera bij IVF in de meeste landen niet of nauwelijks meer voor.

Een meerlingzwangerschap wordt, zeker als het gaat om een drieling of een nog grotere meerlingzwangerschap, in brede kring gezien als 'teveel van het goede', als een min of meer ernstige complicatie. Waarom?²⁰ Ten eerste bestaan er gezondheidsrisico's voor zowel de zwangere vrouw als de foetussen c.q. toekomstige kinderen. Met het aantal foetussen stijgt voor de vrouw het risico op onder andere hoge bloeddruk, nierproblemen, bloedingen en anemie. Een zwangerschap van drie of meer foetussen betekent vaak een langdurige hospitalisering en bovendien een bevalling via de keizersnede. Wat betreft de foetussen neemt met de omvang van de zwangerschap de kans op een vroeggeboorte sterk toe, met als gevolg een verhoogde perinatale mortaliteit en morbiditeit. (De perinatale mortaliteit onder IVF-baby's is aanzienlijk hoger dan het cijfer voor de totale populatie. Dit wordt door de deskundigen verklaard uit het grotere aantal meerlingzwangerschappen

na IVF). Vroeggeboorte betekent onder andere dat het kind een laag tot zeer laag geboortegewicht kan hebben. Dit, samen met de onrijpheid van de longen, kan ernstige gevolgen hebben, waaronder stoornissen van het gezichtsvermogen, de motoriek, en de geestelijke ontwikkeling.

Behalve medische problemen zijn er ook psychosociale problemen. Onderzoek onder vrouwen met een drie- of vierling wijst uit dat zij vaak lijden onder depressies en -stress.²¹ Zij voelen zich overvraagd door de zorgbehoeften van enkele baby's tegelijk. Regelmatig raken zij in een maatschappelijk isolement. De geboorte van een meerling kan ook een zware financiële belasting vormen voor het gezin.

Gezien de problemen rond grotere meerlingzwangerschappen spreekt het vanzelf dat gezocht is en wordt naar mogelijkheden om meerlingegeboorten (verder) te beperken. Hierbij dienen zich twee mogelijkheden aan, te weten een *reductie* van de meerlingzwangerschap en de *preventie* van de meerlingzwangerschap.

4.3.1.2 Reductie van de meerlingzwangerschap

Bij een reductie van de meerlingzwangerschap worden een of meer foetussen in de baarmoeder gedood. Dit gebeurt meestal tussen de 8e en de 12e week van de zwangerschap. Het gaat bij de onderhavige toepassing 'louter' om een vermindering van het aantal foetussen. Welke foetussen worden gedood wordt (momenteel) primair bepaald op grond van medisch-technische criteria, namelijk de locatie en toegankelijkheid van de diverse foetussen. Aangezien intrinsieke kenmerken (waaronder met name afwijkingen) van de foetussen daarbij niet of slechts secundair een rol spelen is volgens sommige artsen de veel gebruikte term selectieve reductie inaccuraat; de selectie is hier niet 'the point of the procedure'.²²

Hoe zit het met de ethiek van deze techniek? Welke zijn de morele 'pros and cons', en welke overwegingen geven uiteindelijk de doorslag?

Evans c.s. achten met name de volgende ethische beginselen relevant voor het ontwikkelen van een moreel standpunt:²³

- respect voor autonomie, dat wil zeggen de (prima facie) plicht om keuzen en voorkeuren van personen met betrekking tot hun eigen levensplan te respecteren;
- weldoen/niet schaden: als 'primum non nocere' is dit beginsel te vinden in de oudste normatieve teksten van de westerse geneeskunde. Positief geformuleerd bevat dit beginsel de verantwoordelijkheid van de arts om naar vermogen bij te dragen aan het welbevinden van de patiënt;
- het beginsel van de proportionaliteit, dat zij omschrijven als 'the duty, when taking actions involving risks of harm, to balance risks and benefits so that actions have the greatest chance to result in the least harm and the most benefit to persons involved'.

Strikt genomen heeft dit beginsel uitsluitend betrekking op de voor- en nadelen voor

'actuele' personen (waartoe Evans c.s. niet de ongeborene rekenen). Bij nader inzien hanteren Evans c.s. echter een inclusieve interpretatie van het proportionaliteitsbeginsel: van belang zijn ook de belangen van toekomstige personen (in casu de kinderen die, of er nu wel of geen reductie plaats vindt, geboren zullen worden) en de beschermwaardigheid van de foetus in zijn hoedanigheid van potentiële persoon. Deze laatste inclusie betekent dat aan een reductie, hoe proportioneel deze ook is in het licht van de belangen van 'actuele' en toekomstige personen, een moreel prijskaartje hangt: het doden van een potentiële persoon.

Welke bezwaren worden ingebracht tegen een reductie van de meerlingzwangerschap - en wat is het morele gewicht van deze bezwaren?

Het *eerste* bezwaar luidt dat de ingreep op gespannen voet staat met de morele status van de foetus. Opvattingen over de ethiek van abortus provocatus zijn uiteraard relevant voor de beoordeling van een reductie van de meerlingzwangerschap. Beide ingrepen betreffen immers het doden van een foetus.²⁴ Net als in het abortus-debat wordt de morele beoordeling van een reductie in sterke mate bepaald door de opvatting over de morele status van de foetus enerzijds en de beoordeling van het morele gewicht van 'countervailing claims' met betrekking tot de belangen van de vrouw en haar gezin anderzijds.²⁵ Voor wie abortus altijd 'moord' is, is ook een reductie volstrekt onbespreekbaar. Wie ontkent dat de foetus een onafhankelijke morele status heeft en abortus als een moreel neutrale 'self-regarding act' beschouwt - zal ook een reductie (minstens in beginsel) als 'jenseits von Gut und Böse' zien.²⁶ Het is zeer de vraag of de symboolwaarde van de foetus een doorslaggevend argument is om een verzoek om een reductie ter discussie te stellen, zeker niet als dit vroeg in de zwangerschap gebeurt. De (ook door mij verdedigde) zwakke variant van het potentialiteitsargument sluit een 'simpele', eenduidige morele stellingname uit: de morele status van de ongeborene legt weliswaar gewicht in de schaal, maar de schaal slaat niet bij voorbaat door in de richting van 'behoud van de foetus c.q. meerlingzwangerschap' - een reductie vraagt om een morele verantwoording of rechtvaardiging, een afweging waarvan de uitkomst niet vooraf vast ligt.

Hoewel de abortus-discussie zeker relevant is voor de onderhavige materie, spelen in de discussie enkele morele verschillen een rol. Van meet af aan is - hier kom ik bij het *tweede* bezwaar - gewezen op de medische risico's van de ingreep, met name voor de overblijvende foetussen. Critici vreesden met name dat de ingreep onbedoeld ernstige schade zou kunnen toebrengen aan een overblijvende foetus, bijvoorbeeld ten gevolge van een 'prikaccident' (a), in veel gevallen zou leiden tot een miskraam (b), en/of zou resulteren in een premature bevalling, met alle gezondheidsrisico's voor de kinderen van dien (c). Het beginsel 'primum non nocere' was voor de één reden voor een veroordeling van (bijna) iedere reductie van de meerlingzwangerschap, en voor anderen een reden tot grote terughoudendheid.

Deze risico's zijn relevant vanuit verschillende ethische perspectieven. Het risico dat de

reductie een miskraam induceert is zowel relevant vanuit een 'feminist' perspectief, dat primair aandacht heeft voor de belangen van vrouwen, als vanuit een 'fetalist' perspectief, waarin de beschermwaardigheid van de ongeborene centraal staat.²⁷ Vanuit een 'fetalist' perspectief biedt het risico op een miskraam steun aan de opvatting dat een reductie op gespannen voet staat met de beschermwaardigheid van ongeboren leven. Vanuit een feministisch perspectief is dit risico relevant omdat een miskraam traumatisch kan zijn voor het paar, met name de vrouw, vooral als de (meerling)zwangerschap het resultaat was van een infertiliteitsbehandeling, en de verloren zwangerschap wellicht de laatste kans was voor het paar/de vrouw om kinderen te krijgen. Aan beide perspectieven kan nog worden toegevoegd het kind-georiënteerde perspectief, waarin de aandacht vooral uitgaat naar de effecten (van in dit geval infertiliteitsbehandelingen) voor het nageslacht (zie ook de beide voorafgaande hoofdstukken). Vanuit dit perspectief zijn vooral het eerste en het derde van de zojuist genoemde risico's van belang. Tegelijk zijn deze risico's natuurlijk relevant vanuit een feministisch perspectief, in zoverre de gezondheid van kinderen de belangen van de moeder raakt.

De operationalisering van het proportionaliteitsbeginsel is te meer lastig omdat er geen risico-vrije handelingsalternatieven zijn. Terecht benadrukken Evans c.s. dat niet alleen degene die, alles afwegend, tot een reductie van de meerlingzwangerschap besluit een grote verantwoordelijkheid op zich neemt, maar óók degene die afwacht (de zwangerschap op zijn beloop laat, en hoopt op een goede afloop), of die besluit voor de derde optie: een zwangerschapsafbreking: 'Alle alternatieven kunnen schade berokkenen, maar een reductie biedt soms de grootste kans op een goede uitkomst.'²⁸ Anders gezegd: het is soms het minste van drie kwaden. Het gegeven dat de arts, geconfronteerd met een meerlingzwangerschap, soms risico's *moet* nemen - simpelweg omdat aan alle handelingsalternatieven (inclusief afwachten) risico's kleven - maakt duidelijk dat de door Hoefnagels voorgestelde morele handelingsaanwijzing, namelijk: 'Men mag bij de voortplantingstechnologie geen schade aan anderen toebrengen of riskeren' te simpel is.²⁹ Als risico's onvermijdelijk zijn helpt het niet om te zeggen dat men ze niet mag nemen.

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de grootte van de risico's van een reductie. Uit de 'collaborative experience' blijkt dat het risico op een directe beschadiging van een overblijvende foetus in ervaren handen nihil is.³⁰ Ook het risico op een miskraam blijkt mee te vallen. In oudere publicaties werden vaak risico's van 30% en meer genoemd. Volgens recente berekeningen is het risico gemiddeld ongeveer 11%. De grootte van het risico blijkt sterk afhankelijk van de omvang van de zwangerschap voor en na de ingreep ('the starting and finishing number of fetuses').³¹ Het risico is groter dan 20% in geval van een zeslingzwangerschap, en daalt tot ongeveer 7% wanneer een drieling wordt gereduceerd tot een tweeling. Een belangrijke vraag is uiteraard of deze miskramen allemaal het gevolg zijn van de reductie of dat er sprake is van spontane miskramen ('background losses') die hoe dan ook zouden zijn opgetreden. De beschikbare gegevens suggereren dat het percentage spontane miskramen in meerlingzwangerschappen

hoog is, en dat een significant deel van de miskramen die volgen op een reductie niet door deze ingreep is veroorzaakt.³² Overigens neemt het risico op een vroeggeboorte toe naarmate een reductie later in de zwangerschap plaats vindt. (Mede) Daarom voert men de reductie veelal uit aan het eind van het eerste trimester van de zwangerschap.

Exacte risicopercentages kunnen vooralsnog niet worden gegeven. Dit laat onverlet dat het risico dat men een miskraam induceert momenteel veel lager is dan aanvankelijk gevreesd werd. Een verklaring hiervoor is (behalve de verdiscontering van het risico op een spontane miskraam) dat ook hier sprake is van een leercurve - 'al doende leert men'. Bovendien zijn de gehanteerde technieken steeds meer verfijnd.

Een derde bezwaar betreft de mogelijke psychische schade van een reductie voor kinderen die 'gespaard' zijn: Hoe zullen kinderen reageren als zij later vernemen dat hun broertje(s) en zusje(s) in de baarmoeder zijn gedood om 'de uitkomst van de zwangerschap te verbeteren'? Misschien zal er sprake zijn van gevoelens van 'survival guilt': 'ik ben er omdat (niet slechts: terwijl...) de anderen zijn geëlimineerd...'. De hoogleraar jeugdrecht Hoefnagels stelt: 'Het is niet goed voor een mens om onder zulk instrumenteel geweld en medisch wapengekletter geboren te worden'.³³

Hoe ziet 'de ethiek van de reductie' er dan uit? Bij de beantwoording van deze vraag maak ik onderscheid tussen de medische en de sociale indicatie.

Een reductie is vanuit moreel oogpunt het minst problematisch voorzover zij plaatsvindt om medische redenen, dat wil zeggen met de bedoeling de gezondheidsrisico's voor de vrouw te verkleinen en/of de prognose voor de resterende foetussen te verbeteren. Of er sprake is van een medische indicatie hangt (primair) af van het aantal foetussen.³⁴ Bij zes (of meer) foetussen resulteert non-interventie met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid in de dood van alle foetussen ten gevolge van een miskraam of ernstige prematuriteit, en wordt bovendien de gezondheid en zelfs het leven van de vrouw bedreigd. De catastrofale afloop van een door de Britse sensatiepers op de voet gevolgde achtlingzwangerschap (in 1995 ontstaan na een 'gecontroleerde' hyperstimulatie) is hiervan een pijnlijke illustratie. Toepassing van een reductie van de zwangerschap is een alleszins verantwoorde methode om het leven van de vrouw te beschermen en althans enkele foetussen een kans op overleven te bieden, al zal iemand die vindt dat een foetus nooit direct mag worden gedood, 'whatever the consequences', dit type 'pro life'-argumentatie niet onderschrijven.

De duitse filosoof Langendorfer stelt in zijn bespreking van een zeslingcasus dat voor de ethische evaluatie primair de medische risico's voor de vrouw relevant zijn.³⁵ Hij wekt de indruk dat de dreiging voor het overleven van de zesling zelf niet volstaat voor een rechtvaardiging van een reductie. Hij wijst met name op het probleem van de rechtvaardigheid: 'Iedere foetus moet kunnen leven, iedere foetus verdient bescherming. Mag men drie foetussen redden door er drie te doden?' En: 'Mit welchem Recht wird das Todeschicksal gerade dieser drei Ungeborenen besiegelt?' Merkwaardig is dat dit probleem

volgens hem aan moreel gewicht verliest als men de reductie rechtvaardigt met een verwijzing naar het gevaar voor de *moeder*. De aard van de rechtvaardiging van de reductie doet toch niets af aan het feit dat selectie plaatsvindt? De ontologische status van de ongeborene is ook voor de evaluatie van deze casus van belang: het beginsel dat je het leven van de ene persoon niet mag opofferen om een of meer andere personen te redden (een concretisering van de categorische imperatief van Kant) kan niet zomaar worden overgeheveld naar ongeboren leven c.q. potentiële personen.³⁶

Belangrijker dan het door Langendorfer gesignaleerde dilemma - 'Hoe kan selectie rechtvaardig zijn?' - is het gevaar dat selectie mogelijk schadelijke gevolgen heeft voor het welbevinden van de 'survivors'. Misschien kan juist het arbitraire karakter van de selectiecriteria daartoe bijdragen: 'voor hetzelfde geld was ik er aan gegaan...'. Hoe groot is het risico dat kinderen hieronder zullen lijden? En hoe zwaar moet dit wegen? Het risico lijkt mij niet van dien aard dat een reductie bij voorbaat moreel onaanvaardbaar is. Daarvoor is dit risico toch iets te speculatief en vooral: het gevaar en de belasting van een meerlingzwangerschap zijn in een aantal gevallen even groot als imminent, zodat een reductie in overeenstemming is met Evans' proportionaliteitsbeginsel.

Ook bij een zwangerschap van vier of vijf foetussen zijn de medische risico's voor de vrouw groot. Hoewel afwachten in dit geval - anders dan bij zeslingen - vaak zal resulteren in de geboorte van enkele levensvatbare kinderen, kan een reductie van de zwangerschap de neonatale morbiditeit aanzienlijk beperken, vooral omdat zodoende het tijdstip van de bevalling wordt uitgesteld. Ook hier lijkt een reductie een moreel verantwoorde uitweg. Of ook een reductie bij een *drieling*zwangerschap leidt tot een duidelijke verbetering van de conditie van de pasgeborenen (ook op langere termijn) c.q. medisch geïndiceerd is, is nog steeds omstreven.³⁷ Duidelijkheid terzake is wenselijk, vooral ook omdat veel reducties juist drielingzwangerschappen betreffen. Tegen de achtergrond van de twijfel rond de aanwezigheid van een medische indicatie, betwijfelen sommige critici of een reductie van een drielingzwangerschap wel moreel gerechtvaardigd kan zijn. Kennelijk achten deze critici *niet*-medische, psychosociale, overwegingen irrelevant voor de ethische evaluatie van dergelijke casussen. Ik kom hier aanstonds op terug.

Eerst stip ik, ten behoeve van de verdere discussie, de vraag aan of indien de medische risico's van een grotere meerlingzwangerschap evident zijn, afzien van een reductie (de natuur haar gang laten gaan) wel verantwoord is. Eerder is opgemerkt dat aan iedere keuze (afbreken van de zwangerschap, reduceren, niets-doen) een prijs kleeft, en dat een reductie soms het minste van drie kwaden is. Heeft in zo'n geval niet vooral iemand die besluit 'niets te doen' iets uit te leggen, ook in morele termen? Mag je de meerlingzwangerschap op zijn beloop laten indien dit met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid betekent dat schade wordt berokkend aan toekomstige kinderen? In de normale situatie is, aldus terecht De Beaufort, de zwangere vrouw die er voor kiest de zwangerschap uit te dragen op grond van deze keuze moreel verplicht schade voor het toekomstige kind zoveel mogelijk te voorkómen.³⁸ Maar wat betekent dit morele principe in de context

van grotere meerlingzwangerschappen? Kan men verdedigen dat een vrouw een reductie moet laten verrichten teneinde de kwaliteit van leven te waarborgen van de kinderen die, als alles goed gaat, geboren zullen worden? Kan de morele plicht om schade voor toekomstige kinderen te voorkómen betekenen dat men moreel verplicht is een of enkele potentiële personen te doden?

Mogen ook *niet*-medische, psychosociale, overwegingen een rol spelen bij de toegang tot een reductie van de meerlingzwangerschap, en zo ja, in hoeverre? Het morele gewicht van dergelijke factoren is sedert de introductie van de reductie van de meerlingzwangerschap controversieel. Een indirecte aanwijzing hiervoor biedt de definitie van de term 'reductie van de meerlingzwangerschap' door de ethische commissie van de 'American College of Obstetrics and Gynecology' (ACOG). De ACOG maakt de intentie om de kans op overleven van de overblijvende foetussen te vergroten tot een definiërend kenmerk van een reductie - een mooi voorbeeld van 'Sprachpolitik'.³⁹

Het probleem van de eventuele 'sociale' indicatie doet zich uiteraard vooral voor bij de kleinere meerlingzwangerschappen, omdat de 'medische winst' van een reductie (een lagere maternale en perinatale morbiditeit en mortaliteit) daarbij ontbreekt of in ieder geval omstreden is. In de praktijk gaat het met name om drielingzwangerschappen.

Een aantal centra hanteerde van meet af aan als uitgangspunt dat een reductie niet wordt toegepast bij een drielingzwangerschap (laat staan bij een tweelingzwangerschap), vooral omdat de medische voordelen (zo deze al bestaan) in dat geval niet zouden opwegen tegen de risico's van de ingreep. Men beriep zich hierbij op het eerder genoemde proportionaliteitsbeginsel. Andere centra wilden een reductie bij een drieling niet geheel uitsluiten, maar hanteerden wel een 'ontmoedigingsbeleid' wat betreft de reductie van drieling op sociale indicatie. Critici veroordeelden dit beleid als een onverantwoorde schending van de autonomie van de patiënt. Zo stelt de Amerikaanse filosoof Overall dat het principe van 'respect voor autonomie' vereist dat een vrouw die zwanger is van een meerling - ongeacht het aantal - en om haar moverende redenen vraagt om een reductie van de zwangerschap, zonder meer toegang moet hebben tot deze procedure: 'Een vrouw heeft toch ook recht op een abortus op sociale indicatie? Waarom zou bij een vrouw die onbedoeld zwanger is van een drieling, en vreest dat de verzorging van drie baby's tegelijk haar krachten te boven gaat, dan geen reductie mogen plaatsvinden? Als een vrouw, op grond van haar 'reproductive rights', de hele zwangerschap mag laten afbreken, staat het haar juridisch ook vrij om te bepalen hoeveel kinderen zij geboren wil laten worden'.⁴⁰

Ik kan mij tot op zekere hoogte vinden in dit standpunt, maar Overall was te vroeg met deze kritiek. De verabsolutering van het beginsel van 'respect voor autonomie' werd bij de introductie van de reductie van de meerlingzwangerschap naar mijn mening terecht bestreden met een verwijzing naar de mogelijke risico's van de ingreep voor de achterblijvende foetus(-sen), met name ook het risico op iatrogene schade aan de vrucht - risico's

die per definitie niet aan de orde zijn bij een abortus provocatus. Door Overall werd de arts feitelijk in de rol van technicus gedrongen: hij beschikt over bepaalde technieken die hij geacht wordt op verzoek toe te passen. De eigen, professionele verantwoordelijkheid van de arts wordt daarmee genegeerd.⁴¹ Wat de arts te doen en te laten heeft kan niet alleen worden afgeleid uit het beginsel van respect voor de autonomie van de patiënt (ook niet uit 'reproductive rights'), maar wordt mede bepaald door het beginsel van niet-schaden, dat ook toekomstige kinderen betreft. Deze rechtvaardiging van een restrictief beleid is echter wankeler nu de risico's van een reductie (veel) kleiner blijken te zijn dan gevreesd. Hiermee raak ik aan een eerste verklaring voor de toenemende acceptatie van een reductie op niet-medische gronden. Tegen de achtergrond van de relatieve veiligheid van de ingreep concluderen onderzoekers terecht: 'parental autonomy should be given a higher priority in the decisionprocess than previously'.⁴² Anders gezegd: de morele rem van Evans' proportionaliteitsbeginsel is aan slijtage onderhevig.

Een tweede argument voor de morele aanvaardbaarheid van een reductie van een drielingzwangerschap op sociale indicatie is dat veel moeders (en vaders) niet of nauwelijks opgewassen zijn tegen de taak om drie baby's tegelijk te verzorgen.⁴³ Wanneer een vrouw, alles afwegend, vreest dat zij 'er onder door zal gaan' en/of dat de verzorging en opvoeding van haar eventuele andere kinderen ernstig in het gedrang komen, zou de arts dan niet desgevraagd een reductie mogen verrichten?

Hoewel de noden van zwangere vrouwen die zich zorgen maken om hun vermogen het kind/de kinderen groot te brengen invoelbaar zijn, hebben sommigen ernstige bedenkingen bij een abortus of een reductie van de meerlingzwangerschap om sociale redenen: 'Als de vrouw het echt niet aan kan, bestaat toch de mogelijkheid van adoptie?'. Dit argument is bekend uit de klassieke abortus-discussie. Wanneer een vrouw uit eigen beweging voor kiest voor afstaan van het kind, is dat vanuit moreel oogpunt wellicht de ideale weg. Maar mag men haar ook 'pushen' of zelfs dwingen om die weg in te slaan? Wordt een vrouw die (de facto) gedwongen is een kind voor anderen te baren niet gereduceerd tot 'mother machine'? Het is bovendien wreed om de emotionele conflicten na de geboorte te negeren. Bij een meerlingzwangerschap zouden deze conflicten, zoals Overall opmerkt, wellicht nog toenemen doordat de vrouw zou moeten selecteren: 'welk(e) kind(eren) sta ik ter adoptie af, en welke houd ik zelf?'⁴⁴ Mag men een vrouw in een situatie brengen waarin zij zich gedwongen voelt een dergelijke onmogelijke keuze te maken?

Nu er geen aanwijzingen lijken te zijn dat een reductie de gezondheid van de 'overblijvers' schaadt, hangt de morele beoordeling van een reductie sterker af van opvattingen over de status van de ongeborene dan voorheen. Het morele probleem van een reductie op psychosociale indicatie is daarmee beter vergelijkbaar (geworden) met het probleem van een klassieke abortus provocatus. Vergelijkbaar is niet hetzelfde als identiek. Als een vrouw om sociale redenen een abortus vraagt, gaat het om een ongewenste zwangerschap. Bij een reductie gaat het echter om een gewenste zwangerschap. Een veelgehoorde reactie van critici haakt hier op in: 'de vrouw (het paar) heeft eerst alle moeite gedaan om

zwanger te worden, zij heeft bewust gekozen voor een technologie die nu eenmaal regelmatig leidt tot een grotere meerlingzwangerschap - het is toch pure willekeur dat zij, nu drie kinderen volgens haar iets te veel van het goede is, de zwangerschap wil laten reduceren?!⁴⁵ Wie de vrouw die een drieling draagt verwijt dat zij zelf verantwoordelijk is voor de situatie waarin zij zich bevindt, veronderstelt dat zij tevoren goed is ingelicht over de risico's van de infertiliteitsbehandeling - met name over de kans op een drieling - en dat met haar is overlegd over mogelijkheden om dit risico te beperken. Dit is tegenwoordig waarschijnlijk wel het geval, zeker ook in ons land, maar was tot voor enkele jaren zeker niet vanzelfsprekend. Bovendien: zoals aanstonds wordt toegelicht, is het beleid steeds meer gericht op preventie van grotere meerlingzwangerschappen. Indien de behandeling in een enkel geval desondanks leidt tot een grotere meerlingzwangerschap, passen geen verwijten aan het adres van de aanstaande ouders die opteren voor een reductie, maar begrip.

Overigens lijkt de vrees dat de acceptatie van reducties op psychosociale indicatie leidt tot een sterke toename van het aantal reducties vooralsnog ongegrond. Vrouwen besluiten niet lichtvaardig tot een reductie; bedenk dat het risico op een miskraam ten gevolge van de ingreep, hoe klein wellicht ook, voor infertiele vrouwen/paren nauwelijks acceptabel is.

Een laatste punt dat ik in dit verband aan de orde wil stellen betreft de selectie-criteria bij de 'niet-selectieve' reductie. Welke foetus(-sen) wordt (worden) gedood bepaalt de arts, zoals gezegd, vooral op grond van de positie en toegankelijkheid van de foetussen - een medisch-professioneel oordeel. Maar wat als men, voorafgaand aan de reductie, in overleg met de vrouw onderzoek doet naar de eventuele aanwezigheid van chromosomale afwijkingen bij de foetussen? (Dergelijk onderzoek vindt in ons land alleen plaats op medische indicatie, dat wil zeggen als er een verhoogd risico is op een kind met een chromosomale aandoening). Zodoende kan worden voorkómen dat men bij de reductie gezonde foetussen doodt en een afwijkende foetus 'over laat'. Chromosoomonderzoek onthult tegelijk het geslacht van de foetussen.

Chromosoomonderzoek vertroebelt het onderscheid tussen een selectieve en een 'niet-selectieve' reductie; hoewel de reductie hier niet is ingegeven door de wens om de geboorte van een gehandicapt kind te voorkomen, kan zodoende toch een selectie op 'intrinsieke kenmerken' van de vrucht plaatsvinden. Daartegen bestaan geen bezwaren als het gaat om ernstige afwijkingen. Maar zou het in deze context aanvaardbaar zijn om op verzoek van de vrouw op het geslacht te selecteren - ook al is er geen sprake van een verhoogd risico op een kind met een geslachtsgebonden ziekte? Deze mogelijkheid compliceert de ethische discussie over prenatale sexe-selectie op sociale (niet-medische) gronden. Dit type sexe-selectie wordt vrij algemeen afgewezen, vooral ook omdat het aborteren van een foetus enkel en alleen omdat deze niet het gewenste geslacht heeft op gespannen voet staat met de beschermwaardigheid van de foetus. Echter, in de onder-

havige context zou de eventuele voorkeur voor een kind van een bepaald geslacht niet ten grondslag liggen aan het feit *dat* een foetus wordt gedood - de reden voor de reductie betreft immers de omvang van de zwangerschap - maar uitsluitend bepalen *welke* foetus wordt gedood. Het genoemde bezwaar tegen prenatale sexe-selectie op sociale gronden is hier dus niet van toepassing. Is dit een reden om aan een eventuele wens tot sexe-selectie gehoor te geven?

4.3.1.3 Preventie van grotere meerlingzwangerschappen

In het voorgaande is verdedigd dat een reductie van de meerlingzwangerschap moreel aanvaardbaar kan zijn, niet alleen op medische gronden, maar ook op psychosociale gronden. Dit standpunt ligt voor de hand voor degenen die (zoals de aanhangers van de 'person view') ontkennen dat de foetus een onafhankelijke morele status heeft, maar kan ook worden ingenomen door degenen die de opvatting huldigen dat de foetus een reële, maar relatieve beschermwaardigheid heeft. Het theoretisch grote verschil tussen beide opvattingen over de status van ongeboren leven staat gelijkluidende conclusies in het individuele geval kennelijk niet in de weg. Wel is de 'ethische inkleuring' van deze conclusie anders; voor wie de onafhankelijke status van de foetus ontkent, vormt een reductie in beginsel geen ethisch probleem, voor wie de reële, maar relatieve beschermwaardigheid van de foetus verdedigt, is een reductie, hoewel onder omstandigheden aanvaardbaar, nooit 'jenseits von Gut und Böse'.

Al kan een reductie aanvaardbaar zijn, er blijft, om met de duitse jurist Eser te spreken, 'mehr als nur ein Rest von Unbehagen'.⁴⁶ Een belangrijk punt van kritiek op de reductie van een meerlingzwangerschap betreft immers de oorzaak van het probleem. Slechts in een uitzonderlijk geval ontstaat een grote(-re) meerlingzwangerschap spontaan. Men zou dan kunnen spreken van een 'natuurramp'. Vrijwel altijd is er sprake van een iatrogene ramp, veroorzaakt door medische hulp bij voortplanting in de vorm van hormonale ovulatie-inductie, IVF of GIFT. Het ethisch debat over reducties mag niet worden beperkt tot de vraag of een reductie in een individuele noodsituatie aanvaardbaar is - een dergelijke beperking getuigt van morele myopie.⁴⁷ Aan de orde is ook, en vooral, of artsen iatrogene problemen mogen creëren omdat zij beschikken over een 'oplossing' die de eerste behandeling bijstuurt - een 'two-step process of treatment for infertility'.⁴⁸

Ook binnen de medische beroepsgroep wordt in toenemende mate benadrukt dat de behandelend arts de morele verantwoordelijkheid heeft om naar vermogen te zorgen voor het voorkómen van grotere meerlingzwangerschappen - 'niet reductie, maar preventie'. Bij IVF is dit mogelijk door een terughoudend transferbeleid. (Dit betekent overigens geenszins dat er sprake is van een internationale consensus. Zoals we nog zullen zien, is er sprake van een 'tegenbeweging'). Het is van belang stil te staan bij de ratio van het streven naar preventie. Verschillende overwegingen spelen vermoedelijk een rol, zowel niet-morele als morele, en wat betreft deze laatste, zowel deontologische als consequentia-

listische.⁴⁹ Mijns inziens leggen vooral de argumenten c en d, die ik kort zal toelichten, gewicht in de schaal:

a. 'Frequente reducties brengen IVF (verder) in diskrediet, en bemoeilijken de definitieve opname ervan in het collectief gefinancierde verstrekkingenpakket' (het 'opportunistische' argument);

b. 'Aan reducties kleeft nog altijd het risico dat men een miskraam induceert; de arts moet infertiele wensouders een dergelijk trauma besparen';

c. 'In het licht van de beschermwaardigheid van ongeboren leven kan een reductie slechts worden verantwoord als 'last resort', dat wil zeggen indien de preventie van meerlingzwangerschappen heeft gefaald.

Eerder wees ik er op dat een reductie in een individuele noodsituatie niet alleen gerechtvaardigd kan worden door degenen die de onafhankelijke morele status of directe beschermwaardigheid van de foetus ontkennen, maar ook door degenen die deze (op basis van de zwakkere variant van het potentialiteitsargument) verdedigen - het theoretische verschil hoeft niet tot uiteenlopende conclusies te leiden. Het praktische verschil tussen beide opvattingen wordt waarschijnlijk groter als het gaat om het vermeende morele belang van de preventie van situaties waarin de keuze voor een reductie bijna onontkoombaar wordt. Heeft de foetus geen onafhankelijke morele status, dan is er immers in principe niets mis met het welbewust doen ontstaan van situaties die nopen tot een reductie, zeker niet indien de reductie relatief vroeg in de zwangerschap plaats vindt, in een fase waarin de symbolische waarde van de foetus nog weinig gewicht in de schaal legt.

d. 'Grotere meerlingzwangerschappen schaden de gezondheid van toekomstige kinderen, zelfs als dit risico door een reductie kan worden beperkt' (het 'do no harm'-argument). De internationale werkgroep die zich bezig houdt met de evaluatie van reducties van meerlingzwangerschappen insisteert dat, puur medisch gezien, een reductie niet kan worden gezien als panacee voor de risico's van een grotere meerlingzwangerschap voor het nageslacht: hoewel een aanvaardbare uitkomst meestal kan worden bereikt 'there is still a price to be paid in ... an increased risk of prematurity. The point remains that overzealous infertility treatment does have deleterious effects even if multifetal pregnancy reduction can be performed.'⁵⁰ Het meest recente overzicht van deze werkgroep maakt dit cijfermatig duidelijk. Er is een duidelijke relatie tussen de omvang van de meerlingzwangerschap en het restrisico na de reductie: het risico op een zeer premature bevalling (25-28 weken) in een gereduceerde zeslingzwangerschap bedraagt 11.5%. In gereduceerde drielingzwangerschappen vindt nog altijd 3.3% van de bevallingen plaats tussen de 25e en de 28e week, terwijl nog eens 7.5% van de gereduceerde drielingzwangerschappen resulteert in een bevalling in de periode van 29 tot 32 weken.⁵¹ Aansluitend bij de eerder genoemde opvatting over de morele verantwoordelijkheid van de zwangere vrouw om gezondheidsschade voor toekomstige kinderen zoveel mogelijk te beperken, wil ik het volgende verdedigen: embryo's die in de baarmoeder worden geplaatst zijn mogelijk toe-

komstige kinderen. Zij kunnen na hun geboorte lijden door schade die vroeg of laat in de foetale periode is opgelopen ten gevolge van een grotere meerlingzwangerschap. Een reductie beperkt deze schade, maar elimineert deze niet. De gezondheid van toekomstige IVF-kinderen wordt dan ook voor een deel bepaald door beslissingen van de arts en de vrouw inzake de transfer. Artsen en aanstaande ouders hebben de verantwoordelijkheid om gezondheidsschade bij toekomstige kinderen zoveel mogelijk te voorkómen door een terughoudend transferbeleid.

Samenvattend: het potentialiteitsargument biedt (ook in de gematigde versie) een 'direct' argument voor de preventie van grotere meerlingzwangerschappen die nopen tot een reductie. Wie niet zwaar tilt aan de beschermwaardigheid van de foetus in zijn hoedanigheid van potentiële persoon, vindt in de gezondheidsbelangen van toekomstige kinderen een consequentialistisch argument voor preventie.

Het was tot voor enkele jaren wereldwijd gebruikelijk om bij IVF vier of meer embryo's tegelijk in de baarmoeder te plaatsen. Dit beleid kwam vooral voort uit de overtuiging dat met het aantal teruggeplaatste embryo's de kans op een zwangerschap toeneemt. Maar er speelden soms ook andere factoren mee, en in enkele IVF-centra in het buitenland is dit nog steeds het geval: het ontbreken van (effectieve) mogelijkheden om 'boventallige' embryo's in te vriezen leidde (leidt), in combinatie met druk van religieuze en/of wereldlijke overheden om alle aanwezige embryo's een kans op ontwikkeling te geven, hier en daar tot een 'transferbeleid' waarbij (nagenoeg) ongelimiteerd werd (wordt) teruggeplaatst.⁵² Zo is bekend dat in een aantal Amerikaanse centra nog steeds gemiddeld 9 embryo's per cyclus worden overgeplaatst (persoonlijke mededeling dr C. Jansen). Het is een wrede ironie dat 'strengere' opvattingen over de status van het embryo mede bijdragen aan het ontstaan van situaties waarin de vraag om een reductie rijst.

De praktijk van het overplaatsen van grote aantallen embryo's tegelijk ligt onder vuur vanwege de problematiek van de grotere meerlingzwangerschappen. Zowel de lichtzinnigheid waarmee soms riskante meerlingzwangerschappen worden geriskeerd als de banalisering van de reductie van de meerlingzwangerschap leiden tot protest: 'Bezint eer ge begint!' - in de termen van de gynaecoloog Bollen c.s.: 'The ethics of embryo reduction after assisted procreation are intimately bound up with the ethics of transfer policy'.⁵³

In de actuele discussie over de herziening van het transferbeleid bij IVF kan men verschillende lijnen onderscheiden. Zij hebben gemeen dat de oplossing wordt gezocht in het verminderen van het aantal embryo's dat tegelijk wordt teruggeplaatst. De Canadese Law Reform Commission beveelt aan om research te steunen die gericht is op de ontwikkeling van voortplantingstechnieken die gebruik maken van de *niet*-gestimuleerde cyclus.⁵⁴ Zij memoreert dat Louise Brown, de eerste IVF-baby, is geboren na overplaatsing van één enkel embryo. Omdat het overplaatsen van slechts één embryo vaak niet leidt tot de geboorte van een kind (de kans daalt tot onder de 10%), en het overplaatsen van vier of meer embryo's te vaak leidt tot een ongewenste drieling of een nog grotere

meerling, zoekt men de oplossing veelal in het midden.

Inmiddels is zowel door de Duitse wetgever, als door de Canadese 'Royal Commission on New Reproductive Technologies', en de 'Code of Practice' van de Britse Human Fertilisation and Embryology Authority bepaald dat maximaal drie embryo's per keer mogen worden gebruikt.⁵⁵ IVF-klinieken die deze richtlijnen interpreteren als een vrijbrief om routinematig drie embryo's terug te plaatsen zien zich in 7-9% van de IVF-zwangerschappen geconfronteerd met een drielingzwangerschap.⁵⁶

Omdat een drielingzwangerschap 'teveel van het goede' is, en aan een reductie uiteenlopende bezwaren kleven, is in vele centra, ook in ons land het transferbeleid verder naar omlaag bijgesteld. Een nummer van 'Human Reproduction' wijdde haar rubriek 'Debate' aan de vraag: 'Is it time to replace only two embryos?'.⁵⁷ Het voordeel van een beperking tot twee embryo's is uiteraard dat drielingzwangerschappen bij IVF - en de daardoor opgeroepen vraag om een reductie - nog maar zeer zelden zullen voorkomen. (Denk aan de mogelijkheid van het ontstaan van een monozygote tweeling, gecombineerd met een 'eenling'). Vele artsen vinden dat een absolute beperking tot twee embryo's de kans op zwangerschap voor sommige vrouwen onevenredig negatief beïnvloedt. Zij pleiten voor een gedifferentieerd beleid, waarbij, afhankelijk van de kans op zwangerschap van de individuele patiënt, twee of meer dan twee embryo's worden overgeplaatst. Uit enkele publicaties blijkt dat de beperking tot twee embryo's bij patiënten met een gunstige prognose niet of nauwelijks leidt tot een daling van de kans op zwangerschap. Een gunstige prognose is in het algemeen aanwezig als de vrouw relatief jong is, en de embryo's van goede kwaliteit zijn (daarvoor bestaan verschillende criteria, waaronder morfologische). Zo concluderen Staessen c.s. dat er geen significante verlaging van de kans op zwangerschap optreedt. Opvallend is overigens dat het aantal tweelingzwangerschappen verrassend hoog blijft (ongeveer 24%).⁵⁸ Vergelijkbare bevindingen worden gemeld door Devreker en Englert.⁵⁹ Zij wijzen op twee verschillende succespercentages in relatie tot kwaliteit van embryo: bij 'high grade' embryo's wordt de maximale kans op een zwangerschap reeds behaald als men twee embryo's terugplaatst. Toevoeging van een derde embryo verhoogt volgens hen uitsluitend het aantal meerlingzwangerschappen. Heeft iemand echter een slechtere prognose, dan worden ook in de bedoelde 'pionier-centra' nog steeds méér embryo's overgeplaatst, namelijk drie (tot vier). Immers, in dat geval is niet alleen de kans op een zwangerschap, maar ook het risico op een meerlingzwangerschap aanzienlijk kleiner.

Tegen deze achtergrond heb ik in een eerdere beschouwing dit gedifferentieerde transferbeleid verdedigd: 'niet drie, maar twee embryo's bij vrouwen met goede kansen', oftewel: 'twee, tenzij ...'.⁶⁰ Dit compromis is onlangs ook aanbevolen door de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF'.⁶¹

Het is vanwege het morele belang van de preventie van drielingzwangerschappen van belang dat de vinger aan de pols wordt gehouden wanneer men in individuele gevallen toch meer dan twee embryo's terugplaatst. Dit is zelfs een voorwaarde voor de aanvaard-

baarheid van dit gedifferentieerde beleid. Het beleid 'bij een goede prognose twee embryo's, bij een slechte drie' leidt immers vooralsnog in de verschillende centra tot uiteenlopende resultaten. In een kliniek in ons land resulteerde dit beleid in 1995 niet één keer in een drielingzwangerschap (persoonlijke mededeling dr. C. Jansen). In een andere kliniek echter leidde dit beleid in 3-4% van de gevallen tot een drielingzwangerschap, weliswaar aanzienlijk lager dan wanneer men routinematig drie embryo's terugplaatst (7-9%), maar nog altijd verontrustend hoog (mw. dr. C. Staessen). Deze bevinding onderstreept het belang van nader onderzoek naar de criteria voor het terugplaatsen van meer dan twee embryo's, gericht op een effectievere preventie van drielingzwangerschappen.

Sommige centra hanteren een tweede voorwaarde voor het terugplaatsen van drie in plaats van twee embryo's: de vrouw moet verklaren dat zij geen reductie zal laten verrichten als onverhoopt een drielingzwangerschap ontstaat (persoonlijke mededeling dr. C. Jansen). Dit is een aanvechtbare voorwaarde. Het terugplaatsen van drie embryo's is slechts verdedigbaar - daarover is men het ook in de bedoelde centra eens - als er sprake is van een slechte prognose voor de betreffende vrouw - hetgeen ook betekent: een (zeer) klein risico op een drielingzwangerschap. Als deze toch ontstaat, kan de vrouw zich in een noodsituatie bevinden en kan een reductie verantwoord zijn. De vrouw vooraf 'moreel verplichten' tot het uitdragen van de drielingzwangerschap is dan ook problematisch. Overigens moet men bedenken dat de vrouw kan veinzen accoord te gaan met deze voorwaarde, teneinde haar kans op een succesvolle IVF-behandeling te vergroten.

Preventie van grotere meerlingzwangerschappen is, zo heb ik verdedigd, onder andere aangewezen in verband met de morele status van de foetus, die maakt dat een reductie slechts als 'laat resort' kan worden aanvaard. Dat preventie - door aanpassingen van het transferbeleid - gezien de status van ongeboren leven inderdaad 'morele winst' betekent is echter niet geheel vanzelfsprekend. Immers, omdat er minder embryo's worden overgeplaatst vindt er een stijging plaats van het aantal patiënten van wie embryo's worden ingevroren.⁶² Bovendien neemt het aantal ingevroren embryo's per patiënt toe. Men moet hierbij bedenken dat een aantal embryo's het invriezen-en-ontdooien niet overleeft. Bovendien zullen sommige ingevroren embryo's geen kans op ontwikkeling krijgen, omdat zij niet langer nodig zijn voor het doel waarvoor zij tot ontstaan zijn gebracht. Met andere woorden: preventie van grotere meerlingzwangerschappen voorkomt weliswaar de vernietiging van foetussen in utero, maar resulteert de facto in de vernietiging van méér embryo's in vitro. Of er toch sprake is van morele winst hangt dan ook mede af van de morele status van het prille embryo in verhouding tot de (oudere) foetus. Voor wie de net bevruchte eicel moreel gezien even veel gewicht in de schaal legt als een foetus van twee of drie maanden, is de genoemde preventie vanuit een 'fetalist' perspectief slechts 'lood om oud ijzer' - al kunnen andere overwegingen, bijvoorbeeld met betrekking tot het welbevinden van de vrouw, maken dat (ook) deze critici de voorkeur geven aan preventie

van riskante meerlingzwangerschappen. Er van uitgaand dat het prille embryo - voorafgaande aan de individuatie - een 'lagere' morele status heeft, steekt het te gronde laten gaan van embryo's in vitro in beginsel gunstig af tegen het doden van foetussen.⁶³

Toestemming en inspraak: 'against the stream' ...

Uiteraard moet de arts de patiënt voorafgaand aan de IVF-behandeling informeren over de risico's. Alleen zo kan de patiënt weloverwogen en valide toestemmen in het ondergaan van de behandeling. De patiënt moet ook weten dat IVF kan leiden tot een meerling, en welke risico's dat heeft. Binnen bepaalde grenzen moet er ruimte zijn voor 'shared decisionmaking' wat betreft het transferbeleid. De patiënt moet zelf kunnen bepalen of zij eventueel minder embryo's laat overplaatsen dan de arts geïndiceerd acht (1 in plaats van 2, 2 in plaats van 3) teneinde de kans op een meerling (verder) te verkleinen. De arts moet haar uiteraard meedelen dat dit onder omstandigheden resulteert in een lagere kans op een zwangerschap maar de patiënt moet zelf de afweging kunnen maken. Het *maximum* aantal embryo's dat tegelijk wordt overgeplaatst moet echter worden vastgesteld door de arts. Hij moet zich daarbij laten leiden door kennis van het risico op riskante meerlingzwangerschappen, en door zijn verantwoordelijkheid om deze naar vermogen te voorkomen.

Deze laatste verantwoordelijkheid van de arts staat sinds kort ter discussie. Ik wees er al op dat er weliswaar een groeiende trend is in de richting van preventie van grotere meerlingzwangerschappen ('geen reductie, maar preventie'), maar dat van een echte consensus geen sprake is. Jaren geleden suggereerde Overall al dat de arts geen 'unilaterale beslissing' zou mogen nemen over het maximum aantal embryo's dat tegelijk wordt overgeplaatst, omdat dit een aantasting is van de autonomie van de patiënt.⁶⁴ Deze opvatting wordt, tegen de stroom in, de laatste tijd in de medische vakliteratuur vaker gehoord.

Terwijl IVF-centra nog maar net de richting van een terughoudender transferbeleid zijn ingeslagen, wordt al gepleit voor een herziening van dit beleid, omdat dit niet zou stroken met de preferenties van infertiele paren. Gleicher c.s. komen op basis van een enquête tot onder andere de volgende bevindingen⁶⁵:

- deze paren denken zeer positief over de geboorte van een twee- én een drieling;
- een aantal paren is (als door een minder terughoudend transferbeleid de kans op zwangerschap iets kan worden vergroot) graag bereid een klein risico op een grotere meerlingegeboorte te accepteren, inclusief een vier- en vijfling;
- met de leeftijd van de vrouw neemt de acceptatie van een eventuele reductie van de meerlingzwangerschap toe.

Gleicher c.s. concluderen dat een terughoudend transferbeleid op gespannen voet staat met de voorkeuren van wensouders, en moet worden herzien.

Bij de gesignaleerde bereidheid van de geënquêteerde Amerikaanse paren om het risico op een grote meerlingzwangerschap te nemen past een kanttekening. Amerikaanse wensouders moeten vaak helemaal zelf betalen voor ART (terwijl de prenatale en neonatale zorg

collectief wordt gefinancierd). Dit verklaart mede waarom zij kennelijk vaak het onderste uit de IVF-kan willen - zij nemen 'noodgedwongen' geen genoegen met een mogelijk iets lagere kans op het krijgen van een kind - 'whatever the risks ...'.⁶⁶

Kritiek op een terughoudend transferbeleid wordt ook geleverd door de Amerikaanse artsen Simpson en Carson.⁶⁷ Hun eerste punt betreft de claim dat de zwangerschapscijfers vergelijkbaar zijn wanneer bij patiënten met een goede prognose twee of drie embryo's worden teruggeplaatst. Sommige klinieken melden dat het beperken van het aantal embryo's tot twee bij deze groep vrouwen de kansen wel degelijk iets verkleinen. Belangrijker wellicht is dat deze critici bestrijden dat een terughoudend transferbeleid verstandig en rechtvaardig is, ook al voorkomt dit grotere meerlingzwangerschappen. Hun principiële kritiek is dat dit beleid naar paternalisme riekt. IVF-centra moeten IVF zo kunnen toepassen dat het aanstaande ouders, met kennis van de risico's, de *hoogste* kans op zwangerschap biedt.

Is een restrictief transferbeleid inderdaad ongerechtvaardigd paternalistisch? En/of is het onverstandig of onrechtvaardig? Ik betwijfel dit, op grond van de volgende overwegingen. Ten eerste komt enthousiasme met betrekking tot het krijgen van meerlingen vooral voor bij vrouwen die ongewild kinderloos zijn. Het is goed denkbaar dat zij de problemen van meerlingzwangerschappen en van het opvoeden van drie, vier of vijf kinderen tegelijk ernstig onderschatten.⁶⁸ Hoe 'autonoom' is eigenlijk de beslissing van wanhopige paren om grotere kansen op een drie- tot vijfling te aanvaarden? Is het door Gleicher voorgestane 'respect voor autonomie' geen cynische grap? In de tweede plaats moet het debat niet worden versmald tot een discussie over 'paternalisme versus anti-paternalisme', dat wil zeggen tot een discussie over de vraag of de arts met een beroep op het belang van de aanstaande *ouders* minder embryo's mag terugplaatsen dan de aanstaande ouders zelf wensen. Gleicher c.s. stappen wel erg gemakkelijk heen over de gezondheidsrisico's van een grotere meerlingzwangerschap voor de toekomstige *kinderen*. Zij miskennen bovendien de eigen verantwoordelijkheid van de behandelend arts om rekening te houden met de gezondheidsbelangen van de kinderen die mede door zijn hulp worden verwekt. Wellicht zou Gleicher 'ter geruststelling' willen wijzen op de bereidheid van sommige paren tot een reductie. Interessant is dat grotere aantallen embryo's volgens Simpson en Carson alleen mogen worden teruggeplaatst *op voorwaarde dat* de wensouders voornemens zijn een reductie te laten verrichten in geval van een eventuele grotere meerlingzwangerschap.⁶⁹ Afzien van een reductie achten zij onverantwoord gezien de grote gezondheidsrisico's voor de kinderen. Kennelijk achten Simpson en Carson een reductie een medisch-ethisch probleemloos onderdeel van een agressieve infertiliteitsbehandeling. In dit verband wijs ik nogmaals op de bevinding dat zelfs na een reductie de prognose voor de overblijvende foetussen ongunstiger is dan normaal. Overigens bestaat, zoals gezegd, de mogelijkheid dat wensouders veinzen alsdan een reductie te laten verrichten. Wat betreft het eerste punt van kritiek van Simpson en Carson beperk ik mij tot de kanttekening dat als er al een significant verschil in succeskans is tussen het terugplaatsen

van twee of van drie embryo's bij vrouwen met een goede kans op zwangerschap dit verschil gering is, en een gerechtvaardigde prijs voor de medisch-ethische winst van een (zeer) sterke beperking van het aantal drielingzwangerschappen.

Mijn conclusie luidt dat de kritiek misplaatst is, en het 'as you like it'-alternatief onacceptabel.

4.3.2 Selectieve reductie van de meerlingzwangerschap

4.3.2.1 Inleiding

Selectieve reductie wordt hier gedefinieerd als een reductie die wordt ingegeven door de wens om de geboorte van een gehandicapt kind te voorkomen. Hoewel, zoals gezegd, ook bij het type reductie dat in de vorige paragraaf is besproken een gerichte selectie kan plaatsvinden, is selectie alleen bij het onderhavige type reductie 'the point of the procedure'.

De selectieve reductie kent verschillende toepassingen. Deze paragraaf opent, omwille van de volledigheid, met een kort commentaar bij de 'klassieke' selectieve reductie. (4.3.2.2) Daarna becommentarieer ik een revolutionaire vorm van hulp bij voortplanting, die wordt aangeduid als 'inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap'. (4.3.2.3)

4.3.2.2 De 'klassieke' selectieve reductie

De selectieve reductie wordt al langer (sinds het einde van de zeventiger jaren) toegepast bij een tweelingzwangerschap, indien de ene foetus een ernstige aandoening heeft en de andere niet (de zogenaamde 'discordant twins').⁷⁰ De reductie maakt het mogelijk de geboorte van een ernstig gehandicapt kind te voorkomen zonder tegelijk de gezonde 'co-twin' te aborteren. Zij is daarom voor een aantal betrokkenen een 'goed' alternatief voor het uitdragen van de tweelingzwangerschap en voor het afbreken van de zwangerschap - het minste van drie kwaden.

Wat betreft de morele beoordeling zal het duidelijk zijn dat wie een selectieve abortus onder alle omstandigheden afwijst, ook een selectieve reductie van de tweelingzwangerschap zal afwijzen. Daarmee is echter - omgekeerd - nog niet gezegd dat wie een selectieve abortus accepteert, ook een selectieve reductie van de tweelingzwangerschap kan of moet accepteren. In de discussie over de validiteit van deze analogie speelden van oudsher de medische risico's van een reductie voor de gezonde foetus een belangrijke rol: de kans op een miskraam, de kans op een premature geboorte, in het ergste geval leidend tot een ernstige handicap, en het risico dat de achterblijvende foetus door de reductie direct wordt beschadigd. Tegen de achtergrond van het beginsel 'primum non nocere' vroegen sommigen zich - terecht- af of de toepassing van deze experimentele ingreep niet

aan striktere voorwaarden zou moeten voldoen dan de toepassing van selectieve abortus. Zo bepleitten de jurist Annas en de gynecoloog Elias dat men een selectieve reductie van de tweelingzwangerschap alleen zou toepassen indien de betreffende aandoening zó ernstig is dat de foetus maar beter niet geboren kan worden (bijvoorbeeld bij de klassieke vorm van de ziekte van Tay Sachs).⁷¹ Nu het risico op een miskraam in ervaren handen kleiner blijkt te zijn dan gevreesd, en de vrees voor de beide andere risico's waarschijnlijk ongegrond is, neemt het belang van het beginsel 'primum non nocere' in dit soort situaties af (zie paragraaf 4.3.1).

Het minst problematisch lijkt deze ingreep in (zeldzame) situaties waarin de afwijkende foetus het overleven van de gezonde foetus bedreigt. Een voorbeeld is een combinatie van een normale foetus met een acardiacus, een foetus zonder hart of met een rudimentair hart, die intra-uterien in leven blijft door als parasiet te teren op de circulatie van de gezonde foetus.⁷² Grijpt men niet in, dan gaat ook de gezonde foetus te gronde. Ook in andere situaties kan een selectieve reductie, net als een selectieve abortus, aanvaardbaar zijn om ernstig leed voor ouders en/of kind te voorkómen.

4.3.2.3 De inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap, oftewel: het ei van Brambati

De ontwikkelingen op het gebied van de prenatale diagnostiek staan niet stil. Sommige innovaties roepen geheel of gedeeltelijk nieuwe ethische vragen op. Te denken valt bijvoorbeeld aan PGD (zie hoofdstuk 5). Een opmerkelijk alternatief voor PGD is enkele jaren geleden geïntroduceerd door een team onder leiding van de vermaarde Italiaanse gynecoloog Brambati: een combinatie van GIFT, de vlokkentest en een selectieve reductie van de zwangerschap. Brambati c.s. presenteerden dit alternatief in een ingezonden brief in een medisch vaktijdschrift, die ik hier integraal weergeef⁷³:

Selective reduction of quadruplet pregnancy at risk of β -thalassaemia

Detection of a fetal abnormality means pregnancy termination if the birth of a defective fetus is to be prevented, and for couples with a high genetic risk termination may be a recurrent event. Genetic diagnosis at the preimplantation stage may avoid this burden but reliability and safety remain to be confirmed. We describe an attempt to avoid pregnancy termination by combining gamete intrafallopian transfer (GIFT), chorionic villus sampling (CVS), and fetal reduction.

The couple are a 30-year-old carrier of the β zero 39 thalassaemia mutation and her husband, who has the β zero 11 mutation. In 1984, fetoscopy revealed a thalassaemia major affected fetus. This pregnancy was terminated and secondary idiopathic infertility ensued. Conventional treatments failed to lead to conception and the couple asked for GIFT. All the eight oocytes retrieved were transferred, with the intent to increase the likelihood of multiple pregnancy.

Four normally growing gestational sacs with living embryos were detected at 6 weeks.

The couple sought fetal reduction to no more than two, after genetic diagnosis. Chorionic tissue was sampled in fetuses 1 and 2 at 8 weeks (crown-rump length 17-19 mm) by the transabdominal route. Cytogenetic and molecular analyses were done by the direct method and polymerase chain reaction, respectively. In 4 days the diagnosis was available: fetus 1 (46,XX) was double heterozygote for β zero 39 and β zero 11 (thalassaemia major) and fetus 2 (46,XY) was heterozygous for β zero 39. Fetus 1 (crown-rump length 25 mm) was reduced by intrathoracic potassium chloride and at the same time CVS was done for fetuses 3 and 4 (24 and 26 mm). Fetus 3 (46,XY) was β zero 39 heterozygous and fetus 4 (46,XX) was β zero 11 heterozygous. On quinacrine banding fetuses 2 and 3 were chromosomally distinguishable: intense centromeric fluorescence on chromosome 3 was present in both homologues of fetus 2 but in only one of fetus 3. Because of its favourable accessibility fetus 2 (34mm) was reduced. Cytogenetic diagnosis of fetuses 1 and 2 have been confirmed by culture of amniotic fluid aspirated at the time of fetal reduction. No complications followed the needling procedures and after an uneventful gestation of 37 weeks, the patient was delivered by caesarean section of a healthy 2300 g boy and 2430 g girl. These babies are now 6 months old and haematological tests confirm that they are thalassaemic trait carriers.

To our knowledge this is the first demonstration of the feasibility of genetic diagnosis and selective reduction in a quadruplet pregnancy. Success is based on the accurate selection of the placental sampling sites and on combined chromosomal and molecular heteromorphism studies. Rapid tests (direct karyotyping and DNA amplification) significantly shortened the waiting time for the result, and the selective reduction was achieved before the end of the 10th gestational week, providing obvious psychological and medical advantages.

This case-report supports the evaluation of the genetic constitution of individual fetuses before reduction in multiple pregnancies, avoiding the disaster of destroying normal fetuses and allowing delivery of affected ones. Fetal reduction caused no unfavourable maternal effects, and it probably lowered the perinatal mortality and obstetric complications associated with higher numbers of fetuses. Multiple gestation after ovulation induction and selective reduction in the first trimester seems to us a reasonable alternative to preimplantation genetic diagnosis in couples at high genetic risk.

Eerst enkele opmerkingen over de ratio en het mogelijke toepassingsgebied van Brambati's methode. Wat ziet Brambati als het voordeel van een 'inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap', en voor welke vrouwen (paren) is dit volgens hem een redelijk alternatief? Het doen ontstaan van een meerlingzwangerschap zou, zo redeneert Brambati, voor aanstaande ouders die een hoog genetisch risico hebben op het krijgen van een ernstig gehandicapt kind (en die de geboorte van een gehandicapt kind willen voorkomen) het psychologische voordeel kunnen hebben dat het trauma van een - eventueel: herhaalde - zwangerschapsafbreking op genetische indicatie kan worden voorko-

men. Immers, in geval van een meerling kan door een selectieve reductie de zwangerschap worden behouden. Het paar zal een selectieve reductie daarom wellicht in mindere mate beleven als 'het verlies van een kind' dan een selectieve abortus (zwangerschapsafbreking), het paar hoeft niet helemaal van voren af aan te beginnen (met alle daarbij horende stress) en er rijst mogelijk geen 'procreatieconflict' ('durven wij nog eens een kind te verwekken, gezien het hoge genetische risico?'). Hoe groter de meerlingzwangerschap, des te groter de kans dat minstens één foetus vrij is van de betreffende ziekte en een zwangerschapsafbreking kan worden voorkomen. Getalsmatig zien de kansen er als volgt uit: wanneer het verhoogde risico betrekking heeft op een autosomaal (niet-geslachtsgebonden) *recessief* erfelijke aandoening, zoals de beschreven thalassemie, is de kans op een foetus met de betreffende afwijking 25%. Echter, bij een (niet-identieke) tweelingzwangerschap is de kans dat beide foetussen de betreffende afwijking hebben slechts 6%. In geval van een drielingzwangerschap is de kans dat alle foetussen afwijkend zijn slechts 1,5%. Positief geformuleerd: de kans op een gezond kind stijgt van 75% bij een eenling, tot 94% bij een tweeling, en 98,5% bij een drieling. Bij een *dominant* erfelijke aandoening zijn de betreffende risico's respectievelijk 50%, 25% en 12,5%. Bij een vierlingzwangerschap daalt het risico dat alle foetussen de ziekte hebben tot 6%.

Wat betreft het toepassingsbereik het volgende: in de gepresenteerde casus gaat het om een paar dat niet alleen een sterk verhoogd risico heeft op het krijgen van een kind met een ernstige genetische afwijking, maar bovendien kampt met infertiliteit. De hormoonbehandeling-plus-GIFT is voor dit paar waarschijnlijk de enige mogelijkheid om in verwachting te raken. Brambati's aanpak is echter op grotere schaal bruikbaar, namelijk ook voor *vruchtbare* paren met een sterk verhoogd risico op het krijgen van een kind met een genetische afwijking. De hormoonbehandeling is voor deze paren niet noodzakelijk om in verwachting te kunnen raken, maar dient uitsluitend om een meerlingzwangerschap tot stand te brengen. Deze bredere toepassing is niet louter theoretisch: in een recentere publicatie berichten Brambati c.s. dat zij dit alternatief hebben aangeboden aan 9 vruchtbare vrouwen.⁷⁴ De belangstelling bleek zeer groot: 8 vrouwen kozen voor dit alternatief.

Wat te denken van deze aanpak? Is het, zoals de onderzoekers claimen, (medisch-technisch gezien) een redelijk alternatief voor PGD? En is het vanuit moreel standpunt een begaanbare weg? Twijfel blijkt wellicht al uit het feit dat dit alternatief (nog) niet door anderen is overgenomen. In ons land wordt deze strategie voorzover bekend niet toegepast, al wordt er door patiënten soms wel om gevraagd. Onderstaand commentaar biedt een rechtvaardiging voor die twijfel.

PGD kan de problematiek van een zwangerschapsafbreking voorkómen. Brambati c.s. merken terecht op dat momenteel nog vraagtekens bestaan rond de betrouwbaarheid en de veiligheid van PGD (zie hoofdstuk 5). Vanwege deze onzekerheden, en ook vanwege de relatief hoge kosten van PGD, zien zij de door hen geïntroduceerde drie-stappen-proce-

dure als een redelijk alternatief.

Of dit vanuit 'het standpunt van de patiënt' gezien inderdaad zo is, is van verschillende factoren afhankelijk. Patiënten die PGD prefereren boven de gangbare toepassingen van prenatale diagnostiek omdat zij het (laten) doden van een foetus in de derde of vijfde maand van de zwangerschap emotioneel of moreel niet of nauwelijks acceptabel vinden zullen het alternatief van Brambati niet redelijk vinden. Immers, dit kan weliswaar een zwangerschapsafbreking voorkómen, maar is gericht op het doden van afwijkende foetussen. Ten tweede: Brambati suggereert dat zijn alternatief wel veilig en betrouwbaar is. Dit is momenteel geenszins het geval. Om te beginnen bestaat de kans dat GIFT of een hormoonbehandeling niet leidt tot een meerlingzwangerschap, maar tot een 'eenlingzwangerschap'. Het genoemde (potentiële) psychologische voordeel van Brambati's aanpak wordt dan bij voorbaat misgelopen. Dit echec deed zich in de door hem beschreven serie bij 2 van de zes zwangerschappen voor.⁷⁵ Bovendien: de toepassing van de vlokcentest bij een grotere meerlingzwangerschap is experimenteel. Al heeft Brambati, die de vlokcentest in Europa introduceerde, een enorme expertise, er kan van alles misgaan. Zowel het trefzeker wegnemen van weefsel van iedere afzonderlijke placenta als het later - ten behoeve van de selectie - trefzeker identificeren van de eventuele aangedane foetussen is een Huzarenstukje. Ik vraag mij overigens af wat Brambati zou doen wanneer een vijf- of zeslingzwangerschap ontstaat. Dit is geen denkbeeldige situatie, aangezien hij in het kader van de GIFT bij drie patiënten acht eicellen terugplaatste. Vermeldenswaard in dit verband is dat een team onder leiding van de gynaecoloog Dumez, geconfronteerd met de complicaties van een vlokcentest bij een vijflingzwangerschap, besloot tot een 'step-by-step reduction', waarbij de situatie eerst 'overzichtelijker' werd gemaakt door twee (mogelijk gezonde) foetussen te doden.⁷⁶ Bovendien gaat Brambati er aan voorbij dat een grotere meerlingzwangerschap óók als men een reductie toepast nog steeds grotere perinatale risico's voor de kinderen inhoudt (zie paragraaf 4.3.1). Tegen deze achtergrond is het niet verantwoord om opzettelijk een grote meerlingzwangerschap te induceren. Nogmaals: of Brambati's methode een redelijk alternatief is kan niet alleen door de arts worden bepaald. Van groot belang is hoe vrouwen met een hoog genetisch risico op het krijgen van een gehandicapt kind dit alternatief ervaren. Uit onderzoek van onder andere Thomassen-Brepols blijkt duidelijk dat een selectieve abortus voor vrouwen (en hun partners) die een selectieve abortus hebben laten verrichten traumatisch kan zijn.⁷⁷ Het is dan ook begrijpelijk dat wordt gezocht naar alternatieve, emotioneel mogelijk minder ingrijpende toepassingen van prenatale diagnostiek. Het is niet bij voorbaat uit te sluiten dat Brambati's alternatief, indien met succes toegepast, voor althans sommige wensouders met hoge genetische risico's minder traumatisch zou kunnen zijn dan een selectieve abortus. Zolang hiernaar echter geen goed onderzoek is verricht hangt Brambati's claim in de lucht.

Mijn conclusie luidt dat moet worden betwijfeld of de inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap een veilig, betrouwbaar en redelijk alternatief is voor PGD. Ik

voeg hier volledigheidshalve aan toe dat dit alternatief mogelijk wel effectiever en efficiënter is dan PGD, dit vanwege de momenteel betrekkelijk lage 'take baby home rate' van IVF.

Brambati's alternatief kan ook worden bekritiseerd op basis van de beschermwaardigheid van de foetus; 'wordt hier niet al te grof met foetussen geknikkerd?' Een - ervaren - advocaat van de duivel zal echter onmiddellijk vragen: waarom moeilijk doen over Brambati's alternatief? Als de 'klassieke' selectieve reductie van de meerlingzwangerschap aanvaardbaar kan zijn (a), en een reductie van een grote meerlingzwangerschap eveneens aanvaardbaar kan zijn (b), moet je om redenen van consistentie toch ook Brambati's methode accepteren? Het is in feite toch niets anders dan een mengvorm van reeds bestaande, onder omstandigheden verantwoorde, toepassingen van een reductie van de meerlingzwangerschap?

Het is de vraag of deze redenering zomaar kan worden geaccepteerd. Wie een of beide premissen niet onderschrijft, zal de conclusie natuurlijk afwijzen. Wie, zoals ik, deze premissen wel onderschrijft, moet bezien of er doorslaggevende moreel relevante verschillen bestaan tussen de eerder toegepaste typen reductie van de zwangerschap en de nu door Brambati geïntroduceerde variant. Welnu, het kenmerkende van deze variant is dat welbewust een situatie wordt gecreëerd waarin een reductie van de zwangerschap een welhaast dwingende uitweg schijnt. Deze uitweg kan om een dubbele reden bijna dwingend zijn. Niet alleen zal vaak minstens één van de foetussen de gevreesde afwijking hebben, bovendien zullen er onder omstandigheden onbedoeld zoveel gezonde foetussen aanwezig zijn dat er een groot risico is op maternale en perinatale morbiditeit. Dit laatste behoeft enige toelichting. Brambati beoogt zoals gezegd het tot stand komen van een meerlingzwangerschap.⁷⁸ Uitgaande van de hierboven vermelde kansberekening streeft hij bij een paar met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een autosomaal recessief erfelijke aandoening naar een drielingzwangerschap. Betreft het een dominant erfelijke aandoening, dan mikt Brambati op een vierlingzwangerschap (dr. B. Brambati, persoonlijke mededeling). Immers, in dat geval is er bij een drielingzwangerschap nog altijd een groot risico - 12,5% - dat alle foetussen de gevreesde afwijking hebben. Welnu, het doel om een meerlingzwangerschap van tenminste drie foetussen te bereiken wordt waarschijnlijk gemist indien (in het kader van GIFT) slechts drie eicellen worden teruggeplaatst. (Ongeveer 80% van de zwangerschappen die ontstaan na terugplaatsing van drie eicellen bij GIFT zijn gewone eenlingzwangerschappen). Om de kans op succes te optimaliseren moeten grote aantallen eicellen worden gebruikt. Zodoende wordt echter de verantwoordelijkheid om grote meerlingzwangerschappen naar vermogen te voorkómen ('geen reductie, maar preventie') volledig miskend. Vindt onder omstandigheden een (niet-selectieve) reductie van de te grote meerlingzwangerschap plaats, dan is geen sprake van een 'ultima ratio' voor een probleem dat ondanks zorgvuldig handelen is gerezen, maar van een tevoren geprogrammeerde oplossing voor een noodsituatie die men heeft

voorzien en welbewust op de koop toe heeft genomen.

Is een dergelijke 'reproductive roulette with a multiplot' te rijmen met de beschermwaardigheid van de foetus? Voor wie aanvaardt dat het onder omstandigheden verantwoord kan zijn een foetus te doden, is het antwoord niet op voorhand duidelijk. Immers, zijn er, zo kan men zich afvragen, in de context van de moderne voortplantingstechnologie geen andere - reeds in brede kring aanvaarde - toepassingen die in relevante opzichten lijken op de door Brambati ontwikkelde methode? Om te beginnen: een vrouw die een zwangerschap begint met het voornemen prenatale diagnostiek te laten verrichten en in geval van een onverhoopt ongunstige uitslag abortus te ondergaan riskeert toch óók welbewust het ontstaan van een noodsituatie waarin het leven van een foetus wordt beëindigd? Wie dit acceptabel acht, heeft toch geen argumenten meer in handen om te protesteren tegen de methode van Brambati? Ik betwijfel of deze analogieredenering op gaat. Een moreel relevant, discutabel kenmerk van de methode-Brambati lijkt mij, nog afgezien van het genoemde gezondheidsrisico ervan voor de 'left-overs' (met name prematuriteit), dat onder omstandigheden ook *gezonde* foetussen zullen worden gedood. Men kan naar dit middel grijpen hetzij om de grote meerlingzwangerschap ten behoeve van de voorgenomen vlokkentesten 'overzichtelijker' te maken (zie de genoemde 'stapsgewijze reductie' door Dumez), hetzij omdat er na de selectieve reductie nog steeds méér foetussen aanwezig zijn dan men wenselijk acht (zie de ingezonden brief van Brambati). Men kan tegenwerpen dat bij een abortus op *sociale* indicatie eveneens gezonde foetussen worden gedood. Dit klopt, maar biedt geen morele rechtvaardiging voor Brambati's innovatie. Abortus mag niet worden gezien als een normale manier van geboorteregeling, maar is te beschouwen als een verlegenheidsoplossing in een noodsituatie. Vandaar de morele eis dat mensen die (voorlopig) geen kinderen (meer) willen naar vermogen het ontstaan van een dergelijke noodsituatie moeten voorkómen.

Ter rechtvaardiging van Brambati's procedure zouden sommigen wellicht - ten tweede - willen wijzen op de IVF-praktijk. Bij IVF worden toch opzettelijk aanzienlijke aantallen eicellen geïnsemineerd, dit met de bedoeling de kans op een zwangerschap per behandelingscyclus te optimaliseren en de belasting voor de vrouw te minimaliseren? Daarbij neemt men toch welbewust op de koop toe dat onder omstandigheden (ingevroren) 'overtollige' embryo's aanwezig zijn, die niet in de baarmoeder worden geplaatst en aan de vernietiging worden prijsgegeven? Of aan deze praktijk een argument kan worden ontleend om Brambati's alternatief te rechtvaardigen hangt er vooral van af of een embryo kort na de bevruchting dezelfde morele status heeft als een verder ontwikkelde foetus van twee tot drie maanden. Zoals gezegd, zijn er goede redenen om aan het prille embryo een lagere beschermwaardigheid toe te kennen. Het op de koop toe nemen van de aanwezigheid van enkele 'overtollige' embryo's bij IVF verschilt daarom vanuit ethisch oogpunt evenzeer van de aanpak van Brambati, als het gebruik van het spiraaltje (aangenomen dat dit niet de bevruchting van de eicel, maar de implantatie van het embryo voorkomt) verschilt van het routinematig laten uitvoeren van abortus provocatus als methode van

geboorteregeling.

4.4 Besluit

Een grotere meerlingzwangerschap is beklemmend. Iedere keuze heeft een morele prijs. De problematiek van de meerlingzwangerschap, en de, soms noodgedwongen, keuze voor een reductie, vragen om aandacht voor de totaliteit van de infertiliteitsbehandeling, voor haar zinvolle toepassingen en morele grenzen. Faber formuleerde het onlangs pregnant zo: 'The ethical dilemma of multifetal reduction relates to its role in encouraging clinicians to increase the risk of its necessity by exonerating their irresponsible practices. (...) The easy access and improving success of multifetal reduction allows clinicians to place more embryos without enough concern about multiple pregnancies'.⁷⁹

Een eerste argument voor de preventie van riskante meerlingzwangerschappen die nopen tot een reductie betreft de beschermwaardigheid van de foetus. Gegeven het gebrek aan overeenstemming over de morele status van de foetus kan het tweede, consequentialistische argument voor preventie, namelijk het beginsel van niet-schaden, toegepast op toekomstige kinderen, wellicht op bredere steun rekenen. Wie een reductie presenteert als ethisch neutrale ingreep, en verzuimt te pleiten voor preventie, miskent niet alleen de beschermwaardigheid van potentiële personen, maar veronachtzaamt ook de gezondheidsbelangen van toekomstige personen.

Intussen vindt in verschillende IVF-centra onderzoek plaats naar betere mogelijkheden om de meest 'levensvatbare' IVF-embryo's te selecteren. Zodoende zou het mogelijk worden om, met behoud van aanvaardbare kansen op een zwangerschap, nog minder embryo's per cyclus terug te plaatsen (bijvoorbeeld nooit meer dan twee, of 'één, tenzij ...'), en daardoor het aantal meerlingzwangerschappen nog verder te beperken, inclusief het grote aantal tweelingzwangerschappen. Te denken valt bijvoorbeeld aan de zogenaamde 'verlengde embryo-kweek'. Hierbij kweekt men de embryo's langer in vitro door, en vindt de eventuele transfer pas plaats op de vierde of vijfde dag na de bevruchting, dus in het blastocyste-stadium (in plaats van, zoals tot nog toe gebruikelijk, op dag drie). Deskundigen vermoeden dat embryo's die in vitro doorgroeien tot het blastocyste-stadium een betere implantatiekans hebben dan embryo's die dit stadium niet halen.⁸⁰ Een andere, eventueel complementaire, methode om de meest levensvatbare IVF-embryo's te selecteren is pre-implantatie genetische screening (PGS) op aneuploidie, dit is numerieke chromosomale afwijkingen. Het is immers bekend dat er sprake is van een sterke natuurlijke selectie tegen (een aantal van) dergelijke afwijkingen. De ethische aspecten van dit type PGS vragen om een nadere bezinning. Een aanzet daartoe is te vinden in het volgende hoofdstuk.

De inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap is vanuit moreel oogpunt

een *novum* binnen de 'revolutie van de voortplanting'. De ethische vraag is of het verantwoord is een (eventuele) belastende selectieve abortus te voorkómen door een methode die per saldo aan meer - ook: gezonde - foetussen het leven kost, en bovendien aanzienlijke risico's kent voor zowel de aanstaande moeder als de toekomstige kinderen. Aangezien bij dit alternatief zoveel risico's en onzekerheden op elkaar worden gestapeld, betwijfel ik ten zeerste of sprake is van verantwoorde hulpverlening. De claim dat deze methode een redelijk alternatief is voor PGD is aanvechtbaar. Of PGD zelf aanvaardbaar is, en zoja, onder welke voorwaarden, komt in het volgende hoofdstuk aan de orde.

Dit hoofdstuk is een actualisering van mijn beschouwing 'Reductie van de meerlingzwangerschap', opgenomen in: M. de Wachter (red.). Persona. Het persoonsbegrip en de bioethiek. IGE-cahier nr.5. Instituut voor Gezondheidsethiek, Maastricht, 1994, 149-200 (niet gepubliceerd). Een ingekorte versie van het gedeelte over de niet-selectieve reductie verscheen onder de titel 'Multifetal pregnancies: reduction or prevention?' in: Hildi E, Mieth D, eds., In vitro fertilisation in the 1990's. Towards a medical, social and ethical evaluation. Aldershot: Ashgate, 1998, 175-184 ('Multifetal pregnancies: reduction or prevention?')

Noten

1. Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, red., Handboek Gezondheidsethiek. Assen/Maastricht: Van Gorcum 1988, 427-456.
2. Lezenswaardige becomementarieerde overzichten van de verschillende theorieën bieden bijvoorbeeld: Hursthouse R. Beginning lives. Oxford: Blackwell, 1987; Reinders JS. De bescherming van het ongeboren leven. Morele en godsdienstige overwegingen bij experimenten met menselijke embryo's. Baarn: Ten Have, 1993.
3. Zie bijvoorbeeld: Sutton A. Prenatal diagnosis: confronting the ethical issues. London 1990; Iglesias T. In vitro fertilisation: the major issues. Journal of Medical Ethics 1984, nr.1, 32-37.
4. Zie vooral: Ford NM. When did I begin? Conception of the human individual in history, philosophy and science. Cambridge: Cambridge University press, 1988.
5. Zie bijvoorbeeld: Ruff W. Individualität und Personalität im embryonalen Werden. Theologie und Philosophie 1970, 25-59; Tauer C. Personhood and human embryos and fetuses. Journal of Medicine and Philosophy 1985;10:253-266.
6. Thomson JJ. A defense of abortion. Philosophy and Public Affairs 1971;1:47-66.
7. Glover J. Causing death and saving lives. Harmondsworth, 1977.
8. Zie bijvoorbeeld: Harris J. The value of life. An introduction to medical ethics. London, 1985.
9. Zie bijvoorbeeld: Singer P. Practical ethics. Cambridge, 1979.
10. Hartogh GA den. Kun je een zygote liefhebben? Over de waarde van het leven en de grenzen van de morele gemeenschap. Utrecht, 1993 (oratie).
11. Zie bijvoorbeeld: Engelhardt HT. The foundations of bioethics. New York/Oxford: Oxford University Press, 1986; Id., Medicine and the concept of a person. In: Goodman MF, ed., What is a person? Clifton (NJ): Humana Press, 1988, 169-185.
12. Zie bijvoorbeeld: Strong C. Ethics in reproductive and perinatal medicine. A new framework. New Haven & London: Yale University Press, 1997.
13. Reinders, a.w.

14. Den Hartogh, a.w.
15. Zie bijvoorbeeld: Dupuis HM, Beaufort ID de. De morele positie van de ongeborene. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, a.w., 375-389.
16. Reinders, a.w. Zie ook: Reinders JS, Wisse EM. Toenemende beschermwaardigheid van ongeboren leven? *Filosofie en Praktijk* 1992, nr.2, 60-78.
17. Buckle S. Arguing from potential. In: Singer P, Kuhse H, Buckle S, Dawson K, Kasimba P, eds., *Embryo experimentation*. Cambridge, etc.: Cambridge University Press, 1990, 90-108. De zogenaamde identiteits speelt ook een belangrijke rol in de kritiek van Den Hartogh op het potentiaalsargument. Zie: Den Hartogh, a.w.
18. GIFT heeft in ons land, wegens enkele belangrijke nadelen van deze techniek vergeleken met IVF, niet of nauwelijks ingang gevonden. Zie in dit verband: Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het planningsbesluit IVF. Rijswijk, 1997, 39-42.
19. Human Fertilisation and Embryology Authority. Third Annual Report 1994. (London)
20. Zie hiervoor bijvoorbeeld: Royal Commission on New Reproductive Technologies. *Proceed With Care*. Ottawa, Canada 1993, Volume 1, 527.
21. Garel M, Blondel B. Assessment at 1 year of the psychological consequences of having triplets. *Human Reproduction* 1992;7:729-32; Garel M, Salobir C, Blondel B. Psychological consequences of having triplets: a 4-year follow-up study. *Fertility and Sterility* 1997;67:1162-1165.
22. Berkowitz RL, Lynch L. Selective reduction: an unfortunate misnomer. *Obstetrics and Gynecology* 1990;75:873-4.
23. Evans MI, Fletcher JF, Rodeck C. Ethical problems in multiple gestations: selective termination. In: Evans MI, Dixler AO, Fletcher JC, Schulman JD, eds., *Fetal diagnosis and therapy: Science, Ethics and the Law*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989, 266-276.
24. Terzijde wijs ik er op dat dit bezwaar niet kan worden gepareerd door er op te wijzen dat bij meerlingzwangerschappen vaak spontaan - 'naturally' - een reductie plaats vindt (denk bijvoorbeeld aan de zogenaamde 'vanishing twins'). Cfr Brandes JM, Itskovitz J, Timor-Tritsch I, et al. Reduction of the number of embryos in a multiple pregnancy: quintuplet to triplet. *Fertility and Sterility* 1987;48:326-327. De natuur leert ons niet wanneer doden moreel verantwoord is.
25. Evans, Fletcher, Rodeck, a.w.
26. Zie bijvoorbeeld: McCullough LB, Chervenak FA. *Ethics in obstetrics and gynecology*. New York/Oxford: Oxford University Press, 1994, 181-185.
27. Dit onderscheid ontleen ik aan: Raymond JG. Fetalists and feminists: they are not the same. In: Spallone P, Steinberg DL, eds., *Made to order: the myth of reproductive and genetic progress*. Oxford: Pergamon Press, 1987, 58-65.
28. Evans et al, a.w.
29. Hoefnagels P. Ingezonden brief, NRC Handelsblad 8 juli 1986.
30. Evans MI, Dommergues M, Wapner RJ, et al. Efficacy of transabdominal multifetal pregnancy reduction: collaborative experience among the world's largest centers. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82:61-66.
31. Evans MI, Dommergues M, Wapner RJ, et al. International, collaborative experience of 1789 patients having multifetal pregnancy reduction: a plateauing of risks and outcomes. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:23-26.
32. Zie: Berkowitz RL, Lynch L, Stone J, Alvarez M. The current status of multifetal pregnancy reduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;174:1265-1272. Evans c.s. maken een onderscheid tussen een miskraam binnen 4 weken na de reductie en een miskraam in een later stadium van de zwangerschap. Miskramen in de eerste periode zijn 'more possibly' het gevolg van de ingreep, terwijl latere miskramen 'more possibly' niet veroorzaakt zijn door de reductie. Het totaal aantal miskramen

bedraagt volgens hen ongeveer 16%, waarvan slechts 4.6% een vroege miskraam betreft. (a.w., noot 30).

33. Hoefnagels, a.w.

34. Evans, Fletcher, Rodeck, a.w. De tot nog toe meest omvangrijke meerlingzwangerschap waarbij een reductie werd toegepast betrof een twaalfelingzwangerschap, ontstaan na een 'gecontroleerde' hyperstimulatie. Zie: Lipitz S, Frenkel Y, Zolti M, et al. Successful outcome of multifetal reduction in a pregnancy with 12 live fetuses. *Human Reproduction* 1994;9:1190-1191.

35. Langendörfer H. Tod als erlaubtes Mittel zum Zweck? *Artz und Christ* 1991;37:124-126.

36. Stel echter, 'for the sake of argument', dat de ongeborene wél als persoon moet worden beschouwd, moet dan het offer van drie foetussen ten gunste van drie andere foetussen als strijdig met genoemde regel worden afgewezen? Rosner wijst er op dat een uitzondering op de regel verantwoord kan zijn in een achtervolgingssituatie, waarin de achtervolger, die het leven van een ander bedreigt, wordt gestopt door hem te doden. Kan men, geconfronteerd met een zeslingzwangerschap, beargumenteren dat drie van de zes foetussen het leven van de andere drie in gevaar brengen, en daarom vernietigd mogen worden? Problematisch is dat in dit geval slechts een willekeurig antwoord mogelijk is op de vraag: 'wie brengt wie in gevaar?' Zie: Rosner F. Pregnancy reduction in Jewish Law. *Journal of Clinical Ethics* 1990;1:181-186.

37. Zie Berkowitz et al, a.w. Studies naar de mogelijke medische (perinatale) voordelen van een reductie komen tot verschillende conclusies. Volgens Vauthier en Lefebvre worden tweelingen gemiddeld na een zwangerschap van 36.5 weken geboren en drielingen gemiddeld reeds na 34.5 weken. Vanwege de beperking van de risico's van prematuriteit bepleiten zij een reductie van een drielingzwangerschap. (Zie: Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G. Selective reduction in multifetal pregnancies: technical and psychological aspects. *Fertility and Sterility* 1992;57:1012-1016. Zie ook: Bollen N, Camus M, Tournaye H, et al. Embryo reduction in triplet pregnancies after assisted procreation: a comparative study. *Fertility and Sterility* 1993;60:504-9.) Volgens anderen is de winst in termen van het beperken van de prematuriteit echter kleiner. Zij achten een medische indicatie daarom twijfelachtig, behalve als er sprake is van bijkomende maternale risico's, zoals cervixinsufficiëntie. (Zie bijvoorbeeld: Porreco RP, et al. Multifetal reduction of triplets and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 1991;78:335-338.) Weer iets anders zijn de bevindingen van Seoud c.s.. Zij concluderen dat de perinatale mortaliteit bij drielingen vergelijkbaar is met de mortaliteit bij tweelingen. Wel zijn er vaker prenatale complicaties die een langdurige hospitalisering noodzakelijk maken, alsmede een hogere incidentie van neonatale morbiditeit, die leidt tot langdurige en kostbare neonatale zorg. Follow up naar de effecten op lange termijn voor kinderen met een 'slechtere start' zijn gaande, maar de eerste bevindingen lijken, aldus Seoud c.s., bemoedigend. (Zie: Seoud M, et al. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. *Fertility and Sterility* 1992;57:825-834.) Ook de groep van Kadhel c.s. concludeerde onlangs dat er geen medische indicatie is voor een reductie van de drielingzwangerschap. (Kadhel P, Olivennes F, Fernandez H, et al. Are there still obstetric and perinatal benefits for selective embryo reduction of triplet pregnancies? *Human Reproduction* 1998;13:3555-3559.)

38. Beaufort ID de. Heeft de ongeborene recht op behandeling? In: Wert G de, Beaufort ID de, red., *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991, 155-167.

39. ACOG Committee Opinion: Committee on Ethics. Multifetal pregnancy reduction and selective fetal termination. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1992;38:140-142.

40. Overall C. Selective termination of pregnancy and women's reproductive autonomy. *Hastings Center Report* 1990, May/June, 6-11.

41. Zie in dit verband: Brock DW. The ideal of shared decision making between physicians and patients. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, maart 1991, 28-47.

42. Evans, Dommergues, Wapner, et al, a.w.

43. Zie hiervoor Garel et al., a.w. In de feministische literatuur over abortus provocatus is een ethiek ontwikkeld die ook relevant is voor de discussie over een reductie op sociale indicatie. (Ik noem bijvoorbeeld: Gilligan C. *In a different voice: psychological theory and women's development*. Cambridge: Harvard University Press 1982; Petchesky RP. *Abortion and women's choice: the state, sexuality and repro-*

ductive freedom. New York: Longman 1984.) Feministische auteurs benadrukken dat de ervaringen van vrouwen deels anders zijn dan die van mannen, met name als het gaat om zwangerschap en het verzorgen en grootbrengen van kinderen. Vrouwen worden dan ook geconfronteerd met andere morele dilemma's dan mannen, en zij hebben morele beginselen ontwikkeld - deels niet-gearticuleerd - die verschillen van de beginselen van mannen: een 'different moral voice'. Uit gesprekken met vrouwen die abortus hebben laten verrichten blijkt dat zij 'de taal van relaties' gebruiken. Vaak is hun zorg dat zij niet in staat zijn om het toekomstige kind goed te verzorgen en op te voeden, of dit te combineren met de zorg voor de reeds aanwezige kinderen. Het ethisch beginsel dat kan worden gedistilleerd uit het 'vrouwelijke discours' over abortus provocatus kan dan ook worden samengevat als: 'nurturance matters'.

44. Overall, a.w.

45. De problematiek van de reductie van een twee- of drielingzwangerschap kan overigens ook vóórkomen buiten de context van medische hulp bij voortplanting.

46. Albin Eser. *Neuartige Bedrohungen ungeborenen Lebens*. Heidelberg: C.F. Müller Juristischer Verlag, 1990.

47. Zie bijvoorbeeld: McCullough, Chervenak, a.w.

48. Zie voor een aanpak waarbij een reductie als 'neutraal' instrument wordt gehanteerd: Ayers JWT, Peterson EP, Knight L, et al. Incorporation of transvaginal embryo reduction with an aggressive IVF-GIFT/ZIFT programme to optimize pregnancy outcome (abstract). *Fertility and Sterility* 1991;56:S173.

49. Het valt op dat de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' strikt genomen geen argument aanvoert voor de door haar bepleite preventie van grotere meerlingzwangerschappen. Het pleidooi lijkt gebaseerd op de medische risico's van grotere meerlingzwangerschappen en op de psychosociale risico's van de geboorte van drie en meer baby's tegelijk. Echter, het argument voor de preventie van grotere meerlingzwangerschappen kan pas valide zijn als men eerst (overtuigend) beargumenteert dat aan het inplannen van een reductie als oplossing voor de genoemde problematiek overwegende bezwaren kleven. Welnu, deze schakel in de redenering ontbreekt; de commissie bepleit eerst de preventie van grotere meerlingzwangerschappen, en stelt pas daarna de problematiek van de reductie aan de orde. Wat dat betreft beperkt zij zich tot een rechtvaardiging van reducties in individuele gevallen. (Gezondheidsraad, a.w.)

50. Evans, Dommergues, Wapner, et al.

51. Zie: Evans et al., a.w., noot 31. Dit 'restrisiko' na een reductie wordt door verschillende onderzoeksgroepen bevestigd. Zie bijvoorbeeld: Alexander JM, Hammond KR, Steinkampf MO. Multifetal reduction of high-order multiple pregnancy: comparison of the outcome with non-reduced twin gestations. *Fertility and Sterility* 1995;64:2101-1203; Silver RK, Helfand BT, Russell TL, et al. Multifetal reduction increases the risk of preterm delivery and fetal growth restriction in twins: a case-control study. *Fertility and Sterility* 1997;67:30-33. Omstreden is of, en zo ja, onder welke omstandigheden, ook sprake is van intrauterine groeiachterstand na een reductie. Zie: Torok O, Lapinski R, Salafia CM, et al. Multifetal pregnancy reduction is not associated with an increased risk of intrauterine growth restriction, except for very-high-order multiples. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;179:221-225.

52. Editorial: Selective fetal reduction. *Lancet*, October 1, 1988, 773-775. De link tussen het ontstaan van meerlingzwangerschappen en het ontbreken van faciliteiten om een teveel aan embryo's in te vriezen (c.q. de plicht om 'verspilling' van embryo's te bestrijden) wordt in de medische vakliteratuur veelvuldig gelegd. Zo beschrijven Brandes c.s. een reductie van een vijfelingzwangerschap die ontstond nadat zes (sic!) IVF-embryo's in de baarmoeder waren geplaatst. Dit transferbeleid rechtvaardigen zij als volgt: 'the transfer of so many embryos was done because no facilities for embryo cryopreservation were available at that time in our institution. Also, in Israel, because of ethical and religious considerations, no supernumerary embryos can be destroyed...' (zie noot 24)

53. Bollen et al, a.w.

54. Law Reform Commission of Canada. *Medically Assisted Procreation*. Ottawa, 1992.

55. 'Embryonenschutzgesetz' 1990; Royal Commission, a.w.; Human Fertilisation and Embryology Authority. *Code of practice*. (London 1993)

56. Zie bijvoorbeeld: Human Fertilisation and Embryology Authority. *Sixth Annual Report*. London, 1997.

57. Zie: Human Reproduction 1994;9:184-186.
58. Staessen C, et al. Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos. Human Reproduction 1993;8:1650-1653.
59. Devreker F, Englert Y. Implantation rates and embryo numbers. Human Reproduction 1994;9:186.
60. Wert G de. Reductie van de meerlingzwangerschap: enkele ethische beschouwingen. In: Wachter M de, red., Persona. Het persoonsbegrip en de bioethiek. IGE-Cahier nr.5, Instituut voor Gezondheidsethiek, Maastricht, 1994, 149-200. (niet gepubliceerd.)
61. Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.
62. Nijs M, Geerts L, Roosendaal E van, et al. Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilization program. Fertility and Sterility 1993;59:1245-50.
63. De vraag, of men niet zou moeten voorkomen dat er meer embryo's tot ontstaan komen dan veilig in één keer kunnen worden overgeplaatst, moet hier buiten beschouwing blijven. Zie hiervoor: Wert De, a.w. (noot 1). Zie ook: Gezondheidsraad, a.w.
64. Overall, a.w.
65. Gleicher N, Campbell DP, Chan CL, et al. The desire for multiple births in couples with infertility problems contradicts present practice patterns. Human Reproduction 1995;10:1079-1084.
66. Faber K. IVF in the US: multiple gestation, economic competition, and the necessity of excess. Human Reproduction 1997;12:1614-1616.
67. Simpson JL, Carson SA. Multifetal reduction in high-order gestations: a non-elective procedure? J Soc Gynecol Invest 1996;3:1-2.
68. Leiblum SR, Kemmann E, Taska L. Attitudes toward multiple births and pregnancy concerns in infertile and non-infertile women. J Psychosom Obstet Gynaecol 1990;11:197-210.
69. Simpson et al, a.w.
70. Brambati B, Tului L, Lanzani A, et al. First-trimester genetic diagnosis in multiple pregnancy: principles and potential pitfalls. Prenatal Diagnosis 1991;11:767-774.
71. Elias S, Annas GJ. Reproductive genetics and the law. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987, 123-129. Ik vraag mij hierbij overigens af of het - uitgaande van de destijds gevreesde risico's van een reductie - redenerend vanuit de belangen van de gezonde foetus niet eerder moreel verantwoord zou zijn van deze riskante ingreep af te zien, en in plaats daarvan na de geboorte te besluiten tot 'zorg ten dode' voor de gehandicapte pasgeborene. Zie voor deze problematiek: Commissie Aanvaardbaarheid Levensbeëindigend handelen KNMG. Medisch handelen rond het levenseinde bij wilsonbekwame patiënten. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997, hoofdstuk 5 (59-76).
72. Robie GF, et al. Selective delivery of an acardiac, acephalic twin. New England Journal of Medicine 1989;320:512-513.
73. Brambati B, et al. Selective reduction of quadruplet pregnancy at risk of betha-thalassaemia. Lancet 1990;336:1325-1326 (ingezonden brief).
74. Brambati B, Formigli L, Mori M, et al. Multiple pregnancy induction and selective fetal reduction in high genetic risk couples. Human Reproduction 1994;9:746-749.
75. Brambati et al, a.w.
76. Dumez Y, et al. First-trimester prenatal diagnosis in quintuplets: a practical approach using step-by-step embryo reduction. Prenatal Diagnosis 1991;11:737-740.
77. Thomassen-Brepols L. Psycho-sociale aspecten van prenatale diagnostiek. 's-Gravenhage: Pasmans, 1985 (proefschrift).
78. De intentie van Brambati c.s. wordt miskend door de Duitse klinisch-genetica Mau, wanneer zij stelt: '... they accept an increased risk of multifetal pregnancies.' Zie: Mau U. Multifetal pregnancies: considerations in couples with a genetic problem. In: Hildt E, Mieth D, eds., In vitro fertilisation in the 1990's.

Towards a medical, social and ethical evaluation. Aldershot: Ashgate, 1998,185-186.

79. Faber, a.w.

80. Zie hiervoor: Bavister BD, Boatman DE. The neglected human blastocyst revisited. *Human Reproduction* 1997;12:1605-1618; Gardner DK, Schoolcraft WB. Human embryo viability. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15:455-458; Motta ELA da, Alegretti JR, Baracat EC, et al. High implantation and pregnancy rates with transfer of human blastocysts developed in preimplantation stage one and blastocyst media. *Fertility and Sterility* 1998;70:659-663.

5 DYNAMIEK EN ETHIEK VAN PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE DIAGNOSTIEK: EEN VERKENNING

5.1 Inleiding

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), gericht op de transfer van IVF-embryo's die vrij zijn van de gezochte afwijking, staat internationaal hoog genoteerd op de ethische en politieke agenda. De ethische en politieke discussie concentreert zich op PGD in een heel specifieke betekenis: invasieve, post-conceptionele, individuele diagnostiek bij IVF-embryo's van vruchtbare paren met een hoog risico (25-50%) op het krijgen van een gehandicapt kind. Ik wil met deze beschouwing bijdragen aan een ethische reflectie op PGD, die aandacht besteedt aan de uiteenlopende actuele toepassingen van PGD én aan de te verwachten ontwikkelingen. Het dynamisch karakter van PGD kan worden geïllustreerd aan onder andere de volgende ontwikkelingen:

- de mogelijke vervanging van sexe-selectie op medische indicatie door gericht DNA-onderzoek (mutatie-analyse);
- toepassing van PGD niet alleen voor onbehandelbare ziekten van de kinderleeftijd, maar ook voor (deels) behandelbare ziekten van de kinderleeftijd, en voor later in het leven optredende aandoeningen;
- de eventuele toepassing van PGD in het kader van de infertiliteitsbehandeling van (onvruchtbare) paren met een verhoogde kans op het krijgen van een aangedaan kind. Hierbij kan het zowel gaan om individuele PGD voor paren met een zeer sterk verhoogd risico, als om het routinematig aanbod van screening van IVF-embryo's op bijvoorbeeld aneuploidie (pre-implantatie genetische *screening* - PGS);
- de eventuele combinatie van verschillende testen in het kader van PGD ('multiplex testing' oftewel combinatie-testen).

Het belang van een 'prospectieve' ethiek, die tijdig inhaakt op de morele vragen rond nieuwe ontwikkelingen, wordt in brede kring erkend. Met deze beschouwing probeer ik in deze behoefte te voorzien, en de ethische discussie als het ware 'bij de tijd' brengen: Welke ethische vragen worden opgeroepen door deze nieuwe toepassingen van en onderzoekslijnen met betrekking tot PGD (en PGS)? Zijn deze toepassingen en onderzoekslijnen vanuit ethisch perspectief verantwoord, en zo ja, onder welke voorwaarden?

Het hoofdstuk heeft in belangrijke mate het karakter van een (uitvoerige) verkenning; zoals zal blijken, resteren vele vragen, zowel medisch-technisch, als ethisch.

Het spreekt vanzelf dat een ethische analyse van 'de nieuwe ontwikkelingen' niet geheel voorbij kan gaan aan thema's uit het debat over PGD tot nog toe. Vandaar dat dit hoofdstuk opent met een viertal paragrafen over de belangrijkste 'klassieke' thema's (paragraaf 5.2.1 t/m 5.2.4). Daarna volgen beschouwingen over de te hanteren indicaties

(5.2.5), en over de vraag: 'wat te doen met embryo's die drager zijn van recessief erfelijke mutaties? (5.2.6) De problematiek rond de toepassing van PGD in het kader van infertiliteitsbehandelingen heb ik gesplitst in twee delen: eerst de toepassing van PGD in het kader van intracytoplasmatische zaadcelinjectie (ICSI), een variant van IVF, primair bedoeld voor het behandelen (omzeilen) van mannelijke infertiliteit (5.2.7), vervolgens de eventuele introductie van routinematige PGS van IVF-embryo's op aneuploidie (5.2.8). Het hoofdstuk besluit met paragrafen over morele implicaties van ('brede' en 'smalle') combinatie-testen (5.2.9) en genetische embryo-therapie (5.2.10). De belangrijkste conclusies en aanbevelingen worden samengevat in paragraaf 5.3.

Ik concentreer mij op de specifieke ethische vragen en problemen rond PGD en PGS. Een aantal bredere, maatschappelijke (sociaal-ethische) vragen rond erfelijkheidsonderzoek in het algemeen en prenatale diagnostiek in het bijzonder blijft daarom buiten beschouwing. Denk bijvoorbeeld aan de (implicaties van de) eventuele effecten voor het zelfbeeld van gehandicapten, en aan het gevaar van een toenemende sociale druk op toekomstige ouders om genetische risico's voor het nageslacht naar vermogen uit te sluiten. Ik beperk mij hier tot de kanttekening dat een samenleving die investeert in de ontwikkeling van prenatale diagnostiek en niet tegelijk optimaal investeert in goede voorzieningen voor (ouders van) gehandicapten, zich op een gevaarlijke weg begeeft. Goede voorzieningen zijn niet alleen een kwestie van verdelende rechtvaardigheid, maar bevorderen ook een maatschappelijke klimaat waarin de veelgeprezen keuzevrijheid van mensen met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind realiteit kan zijn en blijven.

5.2 Ethische evaluatie

De ethiek van PGD heb ik eerder vergeleken met een Gordiaanse knoop.¹ Aan PGD kleven legio normatieve aspecten, die op een ingewikkelde manier met elkaar zijn verweven. De grote dynamiek van gentechnologie en micromanipulatie maken een adequate ethische analyse te meer tot een uitdaging.

De ethische analyse is opgebouwd uit tien paragrafen, waarin telkens één problematiek of toepassing centraal staat. Tot op zekere hoogte geldt dat bij de indeling rekening is gehouden met de chronologie: de analyse begint met enkele vóórvragen, vervolgt met actuele klinische toepassingen van PGD, en de (deels nieuwe) ethische vragen die deze oproepen, om te besluiten met enkele beschouwingen rond de nieuwste (en te verwachten) ontwikkelingen.

5.2.1 Pre-klinische embryo-research

Experimentele vormen van micromanipulatie van gameten en embryo's zijn nooit zonder risico voor de gezondheid van het kind dat daaruit kan ontstaan. Soms is een risicoschatting en -reductie mogelijk op basis van de resultaten van pre-klinische experimenten met dierlijke en menselijke embryo's. De ontwikkeling van nieuwe vormen van micromanipulatie is, net als destijds de introductie van IVF, integraal verweven met dergelijke research.² Dit geldt ook voor de ontwikkeling van PGD; research (met embryo's van enkele dagen oud) kan kennis opleveren over de veiligheid van de diverse biopsietechnieken en over de betrouwbaarheid van de diagnostiek.³ Voor de beantwoording van deze vragen rond de betrouwbaarheid en veiligheid van PGD vindt primair experimenteel onderzoek met *dierlijke* embryo's plaats. Hoewel dergelijk onderzoek waardevolle informatie kan opleveren, wijzen de betrokken onderzoekers er op dat de bevindingen ervan niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar de situatie bij de mens. Vanwege mogelijke soort-specifieke kenmerken en reacties bepleiten zij dat, voorafgaand aan de introductie van (nieuwe toepassingen van) PGD in de kliniek, ook experimenteel onderzoek met *menselijke* embryo's plaatsvindt. Met name in het buitenland is inmiddels een aantal experimentele studies verricht.⁴

Ook vandaag de dag kan research met menselijke embryo's relevant zijn voor de pre-klinische evaluatie van bepaalde nieuwe toepassingen van PGD. Te denken valt aan onder andere:

- onderzoek naar de betrouwbaarheid van nieuwe diagnostische methoden op één enkele (embryonale) cel (op 'single cell' niveau). Een voorbeeld betreft het gebruik van de zogenaamde FISH-techniek voor de diagnostiek van translokaties in het eerste poollichaampje. Dergelijke research vergt onderzoek met 'verse' eicellen. In het verlengde daarvan kan het van belang zijn onderzoek te doen met gebiopteerde-en-ervolgens-bevruchte eicellen (persoonlijke mededeling mw dr E. Coonen);
- (nader) onderzoek naar de veiligheid van nieuwe biopsie-technieken, bijvoorbeeld naar het bioteren van het eerste poollichaampje. (Het eerste poollichaampje vormt als het ware het negatief van de genetische constitutie van de eicel, en maakt daardoor in theorie - en: tot op zekere hoogte - een indirecte diagnostiek van de eicel mogelijk.) In het verleden heeft de Britse Medical Research Council aangedrongen op dergelijk pre-klinisch onderzoek.⁵ Reeds enkele jaren geleden is deze techniek zonder pre-klinisch onderzoek met menselijke embryo's in één kliniek geïntroduceerd. Een aantal onderzoekers vindt dat pre-klinisch onderzoek terzake alsnog zou moeten plaatsvinden. De Gezondheidsraadcommissie Herziening Planningsbesluit IVF heeft zich onlangs bij dit standpunt aangesloten⁶;
- onderzoek naar de implicaties van de aanwezigheid van multinucleaire blastomeren (zie paragraaf 5.2.8);
- onderzoek naar de 'lotgevallen' van zogenaamde mozaïek-embryo's (zie paragraaf 5.2.8).

Het spreekt vanzelf dat ook fundamenteel wetenschappelijk onderzoek kan (zal) bijdragen aan de verdere ontwikkeling van PGD en PGS.⁷

Niet-therapeutische experimenten met menselijke embryo's zijn controversieel.⁸ De redenen voor de controverse zijn uiteenlopend. Een eerste punt betreft de beschermwaardigheid - de 'ontologische en morele status' - van het embryo, omdat het embryo 'instrumenteel' wordt gebruikt (A). Een tweede argument tegen embryo-research betreft de (vermeende) spanning met de belangen van vrouwen, met name kandidaat-donoren van eicellen (B).

Ad A: Is research te rijmen met de status van het embryo?

Over de status van het embryo bestaan, zoals bekend, diverse theorieën (zie hiervoor paragraaf 4.2). Alleen volgens de aanhangers van het conceptionalisme en van de strenge variant van het potentialiteitsargument is verbruikend embryo-onderzoek waarschijnlijk niet te rechtvaardigen. Deze opvattingen staan echter bloot aan kritiek (ook van de kant van een aantal prominente aanhangers van het metafysisch persoonsbegrip).⁹ De andere theorieën laten enige ruimte voor embryo-research, zeker indien deze beperkt blijft tot de periode kort na de bevruchting, en gericht is op het verwerven van belangrijke, klinisch relevante kennis die niet op een andere manier kan worden verkregen.¹⁰ Sommige critici verwijten de 'voorstanders' van embryo-research een platvloers utilisme, waarbij het doel de middelen heiligt. Dit is een onfaire voorstelling van zaken. Waar het om gaat is dat volgens de meeste ethische theorieën de argumenten voor een absolute beschermwaardigheid (de argumenten voor de status van 'persoon') vanaf de bevruchting geen hout snijden - het prille embryo *is* geen persoon, en hoeft evenmin als zodanig te worden behandeld.

Veelal wordt als voorwaarde voor embryo-research gesteld dat het moet gaan om belangrijk, klinisch relevant, onderzoek. Over de vraag 'wat is belangrijk, klinisch relevant onderzoek?' kunnen de meningen natuurlijk verschillen. Vrij algemeen leeft de idee dat daartoe in ieder geval behoort onderzoek naar de eventuele risico's van nieuwe, experimentele voortplantingstechnieken voor de hulpvragers en hun nageslacht. Dergelijk onderzoek verdient wellicht zelfs prioriteit, immers:

- het dient het belang van de hulpvrager bij een veilige en succesvolle behandeling;
- het dient het belang bij gezondheid van kinderen die ontstaan uit experimentele voortplantingstechnieken;
- het dient het maatschappelijk belang bij het weren van ineffectieve en onveilige voortplantingstechnieken.

Wijst men niet-therapeutisch onderzoek met menselijke embryo's categorisch af dan betekent dit dat adequaat pre-klinisch onderzoek, gericht op het identificeren en reduceren van eventuele gezondheidsrisico's van experimentele voortplantingstechnieken, niet of nauwelijks mogelijk is. Men zal dan moeten kiezen tussen 1) het introduceren van deze

innovaties in de kliniek zonder dat een adequate pre-klinische risicobepaling heeft plaatsgevonden - zoals McLaren ooit zei: 'This is a little like making the first test of a new aircraft guidance system on a crowded Boeing 747' - of 2) het afzien van deze - mogelijk waardevolle - innovaties.¹¹ De eerste optie is mijns inziens in strijd met een goede patiëntenzorg en staat op gespannen voet met de plicht om rekening te houden met de gezondheidsbelangen van toekomstige generaties.

Het neuralgisch punt in het debat over embryo-research is de vraag: zijn alleen experimenten met rest-embryo's (onder voorwaarden) aanvaardbaar en toelaatbaar, of mogen onderzoekers ook embryo's uitsluitend voor research doen ontstaan? Zoals bekend, wordt dit laatste in de 'Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine' van de Raad van Europa onvoorwaardelijk afgewezen.¹² Daarmee is de *ethische* discussie natuurlijk niet beslecht. Ik volsta hier met een 'commentaar op hoofdpunten'¹³. Sommigen wijzen ieder onderscheid tussen beide praktijken van de hand: embryo's hebben, ongeacht hun oorsprong, dezelfde status, en ook het lot van embryo's die gebruikt worden in onderzoek is identiek: namelijk vernietiging - of het nu gaat om rest-embryo's of om embryo's die uitsluitend ten behoeve van onderzoek tot ontstaan zijn gebracht. Er bestaat mijns inziens echter desalniettemin een moreel relevant verschil tussen beide: in het geval van overtollige embryo's maakt men gebruik van embryo's die tot ontstaan zijn gebracht met de bedoeling ze te laten uitgroeien tot een kind, maar die, naar nu blijkt, niet voor dat doel zullen worden gebruikt en derhalve geen reële kans op ontwikkeling meer hebben. De betreffende embryo's worden hoe dan ook vernietigd, of men ze nu gebruikt in experimenteel onderzoek of niet. In het andere geval brengt men een embryo tot ontstaan uitsluitend met de bedoeling dit instrumenteel te gebruiken - het embryo krijgt van meet af aan geen kans op ontwikkeling. In dit geval is er, anders dan wanneer er overtollige embryo's zijn, een handelingsalternatief dat de vernietiging van embryo's voorkomt, namelijk: afzien van het doen ontstaan van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Het morele verschil tussen beide opties betreft dus de verschillende intenties bij de bevruchting, alsmede het al dan niet aanwezig zijn van een 'embryo-sparend' alternatief. De centrale vraag is echter of dit morele verschil zo zwaarwegend is dat het gebruik van overtollige embryo's (soms) wel, maar het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek absoluut niet aanvaardbaar is. Dat valt te betwijfelen. Immers, waarom acht men het gebruik van overtollige embryo's (in uitzonderlijke gevallen) moreel aanvaardbaar? *Niet alleen* omdat het embryo toch geen kans op ontwikkeling meer heeft. Zou dit het argument zijn dan zou men veel te veel rechtvaardigen. Het zou dan immers ook geoorloofd zijn om niet-therapeutische, destructieve, experimenten te doen met geaborteerde, niet-levensvatbare foetussen en met niet-levensvatbare pasgeboren. Dergelijke praktijken worden - gelukkig - echter vrijwel unaniem afgewezen. De morele rechtvaardiging van het gebruik van overtollige embryo's in research is mede gelegen in de overtuiging dat embryo's een *relatief geringe* bescherm-

waardigheid bezitten. Juist op grond van deze overtuiging zou echter ook het doen ontstaan van embryo's voor onderzoek moreel aanvaardbaar kunnen zijn -uiteeraard onder dezelfde beperkende voorwaarden als experimenten met overtollige embryo's.

Om recht te doen aan het genoemde morele verschil zou men kunnen bepalen dat het doen van research met overtollige embryo's in beginsel de voorkeur verdient boven het doen ontstaan van embryo's voor research. Dit laatste zou echter aanvaardbaar kunnen zijn wanneer overtollige embryo's *niet bruikbaar* zijn voor het beantwoorden van de wetenschappelijke vraagstelling of wanneer zij *niet of nauwelijks beschikbaar* zijn. Het eerste geldt voor pre-klinisch onderzoek naar de teratologische risico's van bijvoorbeeld:

- (nieuwe varianten van) ICSI;
- het gebruik van ingevroren-en-ontdooide eicellen in het kader van IVF;
- pre-conceptionele diagnostiek aan de hand van gebiopteerde poollichaampjes (zie paragraaf 5.2.8);
- in vitro rijping van eicellen (IVM)

en voor pre-klinisch onderzoek naar de betrouwbaarheid van sommige nieuwe toepassingen van PGD.

Tegen deze achtergrond verdedig ik a) dat tussen het gebruik van rest-embryo's enerzijds en het doen ontstaan van embryo's voor research anderzijds geen doorslaggevend (maar slechts een graduëel) verschil bestaat, en b) dat gezien de relatief geringe beschermwaardigheid van het prille embryo, en de aantoonbare klinische relevantie van het doen ontstaan van embryo's voor (althans bepaalde vormen van) onderzoek, ook het laatste (onder nader te bepalen, strikte voorwaarden) aanvaardbaar kan zijn.¹⁴

ad B: Feministische kritiek

In de discussie over niet-therapeutische research met menselijke embryo's beperkt men zich vaak tot de vraag of dergelijke research te rijmen is met de status van het embryo (het 'fetalist' perspectief). Er bestaat relatief weinig aandacht voor de vraag hoe onderzoekers precies komen aan de eicellen en embryo's die zij gebruiken in dit onderzoek en vooral: hoe dit zich verhoudt tot de belangen van de donoren, met name vrouwen (het 'feminist' perspectief). Deze vraag dringt zich met name op als het gaat om het *doen ontstaan* van embryo's voor onderzoek: (Hoe) kan men op een verantwoorde manier aan de daartoe benodigde (onbevuchte) eicellen komen?¹⁵ Er zijn momenteel verschillende mogelijkheden¹⁶:

a. Men kan aan onvruchtbare vrouwen die zich melden voor IVF vooraf vragen om 'overtollige eicellen' te doneren. Dit roept verschillende morele vragen op. Om te beginnen: het begrip 'overtollige eicel' is een 'misnemer': normaal worden alle eicellen geïnsemineerd, en worden boventallige embryo's ten behoeve van de patiënt ingevroren met het oog op een eventuele volgende transfer. Mag men IVF-patiënten eigenlijk wel vragen eicellen te doneren? Het is duidelijk dat deze procedure nadelig is voor hen omdat zij, indien de eerste IVF-behandeling mislukt, voor een volgende poging niet kunnen

teruggrijpen naar ingevroren embryo's, maar helemaal van voren af aan moeten beginnen (met de belastende en mogelijk riskante hormoonbehandeling). Van belang is ook dat een patiënt het gevoel kan krijgen dat zij nauwelijks kan weigeren - is immers de ene dienst niet een andere waard? *Indien* men de patiënt al om medewerking zou mogen vragen dan impliceert de eis van informed consent dat de patiënt expliciet op de mogelijke nadelen van het verlenen van toestemming wordt gewezen. Om het risico dat de donatie ten koste gaat van de donor te beperken zou men alleen dan kunnen verzoeken om donatie indien bij een voorafgaande IVF-behandeling sprake was van een hoog bevruchtingspercentage, en indien in de 'lopende' cyclus grote aantallen eicellen zijn geaspireerd (bijvoorbeeld meer dan twintig).¹⁷

b. Men kan vruchtbare vrouwen vragen eicellen te doneren voor research. Het is de vraag hoeveel dit oplevert. Punt van zorg is dat deze vrouwen dan een belastende en potentieel riskante hormoonbehandeling moeten ondergaan, en vervolgens de eicelaspiratatie, die evenmin zonder risico is. Sommige ethici en commissies vinden deze risico's disproportioneel, en wijzen deze manier om research-eicellen te verkrijgen af. Anderen maken een analogie met het inschakelen van gezonde proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek: als dat, mits omgeven met bepaalde waarborgen ter bescherming van de proefpersoon, aanvaardbaar kan zijn, valt niet in te zien dat de onderhavige procedure bij voorbaat onverantwoord is.

c. Men kan vruchtbare vrouwen die zich bij de gynaecoloog melden voor een chirurgische ingreep, bijvoorbeeld een sterilisatie, vragen of zij er mee akkoord gaan dat tijdens deze ingreep een rijpe eicel - indien aanwezig - wordt weggenomen.¹⁸ Het voordeel vergeleken met optie b is dat deze vrouwen toch al, ten behoeve van zichzelf, een medische ingreep ondergaan. Deze gang van zaken zal vermoedelijk weinig opleveren, tenzij men de betreffende vrouwen een hormoonbehandeling geeft, gericht op het tot stand komen van een superovulatie. Ook hier de vraag of dit gezien de belasting en de mogelijke risico's ervan verantwoord is.

d. Men kan paren die belangstelling hebben voor een nog experimentele voortplantingstechniek, zoals PGD, in voorkomende gevallen wijzen op het belang van pre-klinisch onderzoek met embryo's, en hen vragen om daartoe zelf voortplantingscellen af te staan. Of deze procedure voldoende embryo's oplevert is niet op voorhand te zeggen. Deze aanpak heeft vanuit moreel oogpunt als pré dat degenen die het onderzoek mogelijk maken door materiaal ter beschikking te stellen tevens als eersten zullen kunnen profiteren van de verhoopde gunstige resultaten ervan.

e. Men kan soms gebruik maken van onrijpe eicellen van vrouwen die kiezen voor een IVF/ICSI-behandeling. Deze eicellen zijn onbruikbaar voor de infertiliteitsbehandeling. Men kan deze eicellen echter in vitro opkweken, en vervolgens gebruiken in het kader van research.

Geconcludeerd kan worden dat het belang van de arts-onderzoeker bij het verkrijgen van eicellen en/of embryo's voor onderzoek onder omstandigheden op gespannen voet staat

met het belang van de individuele patiënt (de 'kandidaat-donor'). Als procedurele voorwaarde geldt dan ook dat gewaarborgd moet zijn dat de afhankelijkheid en/of onwetendheid van de kandidaat-donor niet worden geëxploiteerd door de onderzoeker, of positief: dat de eventuele toestemming van de betrokken vrouwen een *valide*, dat wil zeggen vrije en geïnformeerde toestemming is. Gezien de gezondheidsbelangen van de kandidaat-donoren verdienen de volgende additionele materiële voorwaarden serieuze overweging:

- een beperking van het aantal keren dat een donor wordt gevraagd (c.q. een hormoonbehandeling ondergaat uitsluitend voor het ter beschikking stellen van research-eicellen);
- een beperking van de dosis hormonen, waardoor de risico's voor de donor worden geminimaliseerd.

De opvatting dat het verwerven van research-eicellen (onder vrouwen die zelf geen belang hebben bij onderzoek daarmee) onverantwoord is, want te belastend, wordt mogelijk een anachronisme door nieuwe technologische ontwikkelingen. Ik denk hierbij met name aan de mogelijkheid eicellen *in vitro* te doen rijpen (in vitro maturatie, IVM). Enkele jaren geleden werd al melding gemaakt van deze revolutionaire methode. Uit eierstokken die om gynaecologische redenen waren verwijderd werd een groot aantal *onrijpe* eicellen geaspireerd. Deze werden vervolgens in vitro tot rijping gebracht en met zaadcellen gemengd. Een aantal embryo's werd met succes gebruikt in het kader van de infertilitetsbehandeling van een vrouw met niet-functionerende eierstokken.¹⁹ De laatste tijd vindt in verschillende centra onderzoek plaats om deze - nog zeer experimentele - techniek verder te ontwikkelen. Het primaire belang van IVM is mijns inziens gelegen in de verbetering van de reguliere IVF.²⁰ Het zou immers kunnen betekenen dat de hormoonbehandeling achterwege kan blijven. IVM zou uiteraard ook van belang zijn voor donatie van eicellen, hetzij ten behoeve van infertilitetsbehandelingen, hetzij ten behoeve van research.²¹ Men zou zo immers kunnen beschikken over aanzienlijke aantallen donor-eicellen *zonder* dat de donerende vrouwen een hormoonbehandeling hoeven te ondergaan. In vitro maturatie zal het op termijn wellicht mogelijk maken dat eicellen van overleden vrouwen worden gebruikt. Over de daarbij te hanteren voorwaarden is een nadere discussie nodig.

Onlangs verscheen een artikel waarin gewag werd gemaakt van een onverwachte bron van eicellen voor research. Volgens de Chinese onderzoekers kunnen in het kader van de reguliere IVF door nauwkeurig onderzoek van de geaspireerde follikelvloeistof grote aantallen kleine ('preantrale') follikels worden verkregen.²² Dit artikel ging vergezeld van een jubelend editorial van Edwards en Beard waarin zij stelden dat het probleem van de schaarste aan eicellen voor research nu was opgelost.²³ Het is echter de vraag of de bevinding kan worden gereproduceerd. Het is goed denkbaar dat de betreffende onderzoekers wat al te wild in de eierstokken hebben 'geroerd'. (persoonlijke mededeling dr R. Gosden) De tijd zal het leren.

Indien men embryo-research aanvaardbaar acht op voorwaarde dat daarmee belangrijke,

klinisch-relevante kennis kan worden verkregen, is vervolgens de vraag of men dergelijke research aanvaardbaar acht met het oog op de verdere ontwikkeling van *PGD*. Is de ontwikkeling van *PGD* 'belangrijk genoeg'? De beantwoording van deze vraag vergt een analyse van de 'pros and cons' van *PGD*. De vraag of men, indien men 'verbruikende' experimenten met menselijke embryo's afwijst, mag profiteren van de resultaten van elders verrichte experimenten, en de klinische toepassing mag accepteren van die vormen van *PGD* die resulteren uit embryo-research, blijft hier buiten beschouwing.

5.2.2 Onverantwoorde selectie?

Pre-conceptionele *PGD* beoogt een selectieve bevruchting van (uitsluitend) niet-afwijkende eicellen, postconceptionele *PGD* beoogt een selectieve transfer van embryo's die vrij blijken van de betreffende afwijking. Het teloor laten gaan (het 'niet transplanteren') van afwijkende embryo's is inherent aan dit laatste type *PGD*. Sommige onderzoekers verdoezelen dit door te stellen

a) dat (postconceptionele) *PGD* 'therapie' is²⁴; Dit is een terminologische truc om te maskeren dat er sprake is van selectie (Om dezelfde reden mag een selectieve abortus niet worden aangeduid als een 'therapeutische' abortus);

b) dat afwijkende embryo's kunnen worden ingevroren totdat genetische embryotherapie beschikbaar is.²⁵ De selectieve niet-transfer zou met andere woorden een uitgestelde transfer inhouden, of anders gezegd: de selectie is slechts een pre-selectie. Dit is een doorzichtige poging om ook 'pro life'-critici te charmeren van postconceptionele *PGD*. Immers, ten eerste is kiembaangetherapie zelf buitengewoon controversieel - in veel landen zelfs verboden (cfr paragraaf 5.2.10). In de tweede plaats is het voorsnog onzeker of kiembaangetherapie tot de mogelijkheden gaat behoren. Bovendien: *indien* dat al het geval is, dan is het nog maar zeer de vraag of het paar waarvan de defecte embryo's zijn ingevroren nog wel belangstelling heeft voor een transfer. Niet alleen hebben zij wellicht via de eerdere transfer al een gezond kind gekregen, los daarvan is het, mede gezien hun inmiddels hogere leeftijd, twijfelachtig of zij alsdan nog een kind zullen willen. Tenslotte: *als* zij dat nog zouden willen, is het de vraag of een transfer gezien hun hogere leeftijd nog wel wenselijk en toegestaan is (zie hoofdstuk 3). De conclusie luidt dat uitstel van de transfer waarschijnlijk leidt tot afstel - *pre*-selecteren betekent de facto waarschijnlijk wel degelijk 'uitselecteren'.

Sommige 'pro life' ethici verdedigen dat *ieder* IVF-embryo in de baarmoeder moet worden geplaatst, uitgaande van de premisse dat het (ieder) embryo *als persoon* moet worden behandeld.²⁶ Wat hiervan te denken? Ten eerste is, zowel uit juridisch als uit ethisch oogpunt, voor een transfer altijd de toestemming van de vrouw vereist. Geeft zij geen toestemming, dan is sprake van een schending van haar recht op lichamelijke integriteit, en van een schending van het vrijheidsrecht inzake voortplanting, dat het recht

om van voortplanting *af te zien* insluit. Ten tweede: deze morele handelingsaanwijzing is problematisch, zelfs als de premisse valide zou zijn. Ik wil dit illustreren aan de hand van twee categorieën embryo's. Om te beginnen embryo's die niet levensvatbaar zijn. Ook indien men deze moet beschouwen als ('stervende') personen - quod non - valt niet in te zien dat zij moeten worden teruggeplaatst in de baarmoeder. Waarop zou een dergelijke plicht gebaseerd zijn - en waartoe zou deze dienen? Als een embryo geen toekomst heeft, kunnen wij het deze ook niet geven. Een transfer zou neerkomen op medisch zinloos handelen. Een tweede (deels overlappende) categorie embryo's zijn embryo's die (na de hypothetische transfer) een gevaar zouden vormen voor de gezondheid van de moeder. Ik denk hierbij aan tri-pronucleaire zygoten, bevruchte eicellen met drie in plaats van twee pronucleï, bijvoorbeeld ten gevolge van een bevruchting door twee zaadcellen. Hoewel een normale ontwikkeling wellicht niet is uit te sluiten, verloopt de ontwikkeling bijna altijd desastreus: veelal zal een miskraam optreden, soms resulteert de afwijking in de geboorte van een niet-levensvatbaar kind, of in een zogenaamde mola hydatidosa ('mola-zwangerschap'), die onder omstandigheden kan leiden tot een chorioncarcinoom bij de vrouw.²⁷ Het spreekt vanzelf dat een trippronucleaire zygote niet in aanmerking komt voor een transfer.²⁸

Zoals gezegd, hoeft het prille embryo niet als persoon te worden gerespecteerd. Ook wanneer men de opvatting steunt dat het prille embryo een reële beschermwaardigheid toekomt, is er ruimte voor postconceptionele PGD - en dan niet alleen in de zojuist aangestipte situaties. De morele rechtvaardiging is, net als bij de reguliere prenatale diagnostiek en selectieve abortus, gelegen in het voorkómen van leed dat de draagkracht van het kind en/of de aanstaande ouders te boven zou gaan.²⁹ Indien het moreel aanvaardbaar kan zijn dat (aanstaande) ouders een foetus met een ernstige afwijking laten aborteren valt niet te verdedigen dat post-conceptionele PGD, gericht op een selectieve transfer, onaanvaardbaar is.³⁰ Uitgaande van de (dominante, in het vorige hoofdstuk verdedigde) opvatting dat prill embryo een geringere beschermwaardigheid heeft dan een foetus, steekt het niet-terugplaatsen van een embryo met een afwijking vanuit moreel oogpunt zelfs gunstig af tegen een selectieve abortus. De analogie met prenatale diagnostiek veronderstelt dat er geen doorslaggevend moreel relevant verschil bestaat tussen post-conceptionele PGD enerzijds en prenatale diagnostiek anderzijds. Deze veronderstelling is echter, zoals nog zal blijken, om verschillende redenen zelf voorwerp van debat.

Of men een selectieve transfer nu ziet als (in beginsel) moreel equivalent van selectieve abortus of als (in beginsel) moreel minder problematisch ('superieur'), het impliceert nog steeds selectie van ongeboren leven. Aan *pre*conceptionele PGD, gericht op een selectieve bevruchting, kleeft deze prijs niet; deze heeft in theorie als ethisch voordeel dat paren 'at risk' met een grote mate van waarschijnlijkheid een 'genetisch-eigen', gezond kind kunnen krijgen zonder dat zij hun toevlucht hoeven te nemen tot selectie van ongeboren leven. Het gaat bij dit alternatief momenteel concreet om selectie van eicellen, via onderzoek van het poollichaampje.³¹ De klinische relevantie van deze toepassing lijkt

reëel, maar is op voorhand veel beperkter dan de bruikbaarheid van post-conceptionele PGD. Immers, in de eerste plaats kunnen zodoende alleen afwijkingen worden aangetoond die via de maternale lijn worden overgeërfd. (zie paragraaf 5.2.8) Ten tweede stelt het fenomeen van recombinatie of 'crossing over' (dit is de uitwisseling van genetisch materiaal tussen homologe chromosomen tijdens de rijping van de onbevuchte eicel) grenzen aan de bruikbaarheid van deze diagnostiek, althans voorzover het gaat om diagnostiek van gendefecten. Als op basis van onderzoek van het poollichaampje ten gevolge van recombinatie geen voorspelling kan worden gedaan met betrekking tot de genetische status van de eicel of het toekomstige embryo zijn er twee mogelijkheden: ofwel men gebruikt deze eicellen niet voor een selectieve bevruchting (hetgeen de doelmatigheid van PGD sterk verkleint), ofwel men doet aansluitend een tweede biopsie, hetzij van het tweede poollichaampje, hetzij van een of twee blastomeren. Met een dergelijke gecombineerde biopsie is wereldwijd nog maar zeer weinig ervaring opgedaan. Vanwege deze beperkingen en complicaties betreft de belangstelling voor eicel-selectie vrijwel uitsluitend nog andere (experimentele) toepassingen, waarbij 'crossing over' geen storende rol speelt: biopsie van poollichaampjes ten behoeve van PGD of PGS van chromosomale afwijkingen (paragraaf 5.2.8), en aspiratie van cytoplasma in het kader van de preventie van zogenaamde mitochondriële aandoeningen (paragraaf 5.2.10).

5.2.3 Totipotentie als 'bottle neck'?

'Invasieve' vormen van PGD impliceren een biopsie. Wat betreft de 'timing' van de biopsie zijn er drie opties:

- a) biopsie van het eerste (en tweede) poollichaampje van de eicel;
- b) biopsie van één of enkele blastomeren, veelal in het 6- tot 10-cellig stadium;
- c) de zogenaamde trofoblastbiopsie, waarbij van de blastocyste enkele cellen worden afgenomen die later zullen leiden tot de extra-embryonale weefsels, zoals de placenta.

De gewoonte om mogelijkheid b aan te duiden als 'vroeg' biopsie en mogelijkheid c als 'late' biopsie is, in het licht van de eerstgenoemde mogelijkheid, verwarrend - vandaar dat ik die terminologie niet overneem.

De meeste centra gebruiken de tweede methode. Op deze methode richt zich een specifiek bezwaar: 'In de eerste fase na de bevruchting is iedere blastomeer afzonderlijk totipotent: maakt men in dit prilste stadium een cel los van het embryo, dan brengt men in feite een *tweede* embryo tot stand. Zo gezien is het vernietigen van embryo's inherent aan deze biopsie-methode'. Uitgaande van het standpunt dat ieder embryo in hoge mate beschermwaardig is heeft de Duitse Wetgever deze toepassing van PGD verboden.³² In Nederland heeft het Wetenschappelijk Instituut voor het Christen Democratisch Appèl voor eenzelfde verbod gepleit.³³ Sommige 'pro life'-critici zien in de vermeende totipotentie van embryonale cellen een reden om *alle* post-conceptionele biopsie ten behoeve van PGD af

te wijzen.³⁴ Wat hiervan te denken?

Om te beginnen moet men, om verwarring te voorkómen, een dubbel onderscheid maken.³⁵ Ten eerste het verschil tussen totipotentie (T) en pluripotentie (P), ten tweede het verschil tussen cellulaire totipotentie (CT) en nucleaire totipotentie (NT). T heeft in de vakliteratuur twee betekenissen:

T1 = het vermogen van een cel om (onder bepaalde voorwaarden) uit te groeien tot (alle) verschillende weefseltypen van het lichaam;

T2 = het vermogen van een cel om uit te groeien tot een compleet nieuw organisme/individu.

T1 wordt ook wel aangeduid als P. Om verwarring te voorkomen pleit ik ervoor T alleen te gebruiken in de tweede betekenis.

CT staat dan voor het vermogen van de cel zich te ontwikkelen tot een compleet individu, NT voor het hetzelfde vermogen van de celkern (nucleus), indien getransplanteerd naar een onbevuchte, ontkernde, eicel.

Welnu, voor de onderhavige discussie is alleen CT van belang. P is moreel irrelevant; al beschikt een cel over P, hij is geen potentiële persoon, en heeft dus geen onafhankelijke morele status. Ook NT is in dit verband moreel irrelevant; als NT zou volstaan voor het toekennen van een onafhankelijke morele status, zou iedere menselijke somatische cel een intrinsieke beschermwaardigheid toekomen, althans indien wij er van uit mogen gaan dat de bevindingen van de experimenten die tot het schaap Dolly hebben geleid extrapoleerbaar zijn naar de mens.³⁶

Wat dan te denken van het bezwaar dat een blastomeerbiopsie, gezien de CT van de geïsoleerde cel, neerkomt op het instrumenteel gebruik van het secundaire embryo? Om te beginnen is een wetenschappelijke kritiek op zijn plaats. McLaren stelt dat de totipotentie van afzonderlijke blastomeren al verdwenen is in het stadium waarin PGD veelal plaatsvindt. Zij veronderstelt, extrapolierend vanuit het muis-model, dat ook bij mens de totipotentie van afzonderlijke blastomeren verdwijnt na het twee-cellig stadium.³⁷ Hierbij past echter de kanttekening dat zich volgens casuïstische mededelingen óók uit zogenaamde 'kwart'-embryo's (in casu ontdooide, viercellige embryo's waarvan nog slechts één cel intact was) kinderen hebben ontwikkeld.³⁸ Dit mag echter op zich weer niet als bewijs worden gezien voor de totipotentie van een geïsoleerde cel van een viercellig embryo; het zou immers kunnen zijn dat de overlevende cel van het ontdooide viercellige embryo zijn vitaliteit ontleent aan cel-cel-contacten (persoonlijke mededeling mw dr E. Coonen). Wat hier ook van zij, het is onwaarschijnlijk is dat een cel in het zes- tot tiencellig stadium - waarin veelal de biopsie plaats vindt - nog totipotent is. Ook onderzoek van Geber c.s. wijst in die richting: uit doorgekweekte blastomeren van zes- tot tiencellige embryo's ontwikkelden zich geen levensvatbare embryo's.³⁹ Absolute zekerheid over het moment waarop de totipotentie definitief afwezig is, bestaat echter vooralsnog niet. De *ethische* vraag is dan ook of het moreel aanvaardbaar is het kleine risico te nemen dat in het kader van de diagnostiek totipotente cellen c.q. embryo's worden opgeofferd. In het licht van de

relatief geringe beschermwaardigheid van het prille, niet-geïndividualiseerde embryo, en gegeven het belang van het voorkómen van een (herhaalde) selectieve abortus, kan deze vraag bevestigend worden beantwoord. (Tot op zekere hoogte is de situatie analoog aan het gebruik van het spiraaltje als 'anti-conceptivum': ook daarbij riskeert men dat - onbedoeld - een embryo ontstaat, dat vervolgens teloor gaat).

Een heel ander - consequentialistisch - bezwaar tegen invasieve vormen van postconceptionele PGD is dat de biopsie ook zou kunnen worden toegepast voor een ander doel, namelijk ten behoeve van de infertiliteitsbehandeling - een toepassing die onmiddellijk associaties oproept met kloneren: '... preimplantation genetic analysis represents an opening wedge into the concern about the cloning of human embryos for more sinister purposes. Are the dangers inherent in cloning greater than the benefits obtained through preimplantation genetic analysis?'⁴⁰ Een dergelijke splitsing of klonering van embryo's is geen science fiction: in 1993 verscheen een bericht over pre-klinische experimenten.⁴¹ Uiteindelijk doel daarvan was te bezien of de kans op zwangerschap bij IVF-patiënten met slechts één of enkele embryo's zou kunnen worden vergroot door via splitsing het aantal voor transfer beschikbare embryo's te vergroten. Ik beperk mij hier tot een tweeledige conclusie met betrekking tot deze versie van het argument van het hellende vlak:

a. Het argument veronderstelt dat embryosplitsing met het oog op het verbeteren van de succeskans van IVF volstrekt onaanvaardbaar is. Deze veronderstelling noopt echter tot een systematische ethische bezinning op embryosplitsing c.q. 'reproductive embryo cloning' (REC) in het kader van de hulp bij infertiliteit - een thema dat in het maatschappelijk debat over kloneren tot nog toe ten onrechte is veronachtzaamd.⁴² Van belang in dat verband is onder andere een analyse van de moreel relevante overeenkomsten en verschillen tussen REC enerzijds en het kloneren van (het genotype van) bestaande individuen door middel van celkerntransplantatie anderzijds.⁴³ Gegeven het feit dat de ethische discussie over REC niet is uitgekristalliseerd (en in ons land eigenlijk nog moet beginnen) is een verbod ervan prematuur.⁴⁴

b. *Indien* deze toepassing van embryosplitsing onverantwoord is, vormt dit geen overtuigend argument tegen een embryo-biopsie ten behoeve van PGD - deze biopsie leidt immers niet tot de geboorte van een genetisch-identieke tweeling, en moet derhalve op haar eigen merites worden beoordeeld.

Tenslotte vermeld ik, voor de volledigheid, een variant van het argument dat vernietiging van embryo's inherent is aan de biopsie: 'het is onvermijdelijk dat een aantal embryo's zo worden beschadigd dat zij niet meer bruikbaar zijn voor de transfer'. Dit bezwaar is naar het schijnt een anachronisme; een dergelijke beschadiging komt in ervaren handen niet of nauwelijks voor - al doende leert men (persoonlijke mededeling mw dr. E. Coonen).

5.2.4 Belasting voor de vrouw

In een lezenswaardige beschouwing over de respectievelijke voor- en nadelen van enerzijds de vlokkentest (chorion villi sampling) en anderzijds een amniocentese heeft Boss de 'the sooner, the better'-assumption aan de kaak gesteld.⁴⁵ Deze veronderstelling is alleen 'all other things being equal' valide - maar is een *valkuil* omdat er tussen beide technieken een aantal relevante verschillen bestaan die een simpele vergelijking - simpel in die zin dat naar slechts één aspect wordt gekeken, in casu de timing van prenatale diagnostiek - onmogelijk maken. Zo staat tegenover het mogelijke psychologische voordeel van een vroegere diagnostiek en een eventuele vroegere zwangerschapsafbreking het nadeel dat een vlokkentest iets vaker een miskraam induceert dan een vruchtwaterpunctie, en dat de uitslag iets minder betrouwbaar kan zijn. Men dient zich te realiseren dat afbreking in beide situaties het verlies van een gewenste zwangerschap betekent.

De bedoelde valkuil speelt ook in de discussie over PGD een rol. Het grote voordeel is immers dat men een (herhaalde) selectieve abortus kan voorkómen, of althans de kans dat men na prenatale diagnostiek een ongunstige uitslag ontvangt sterk kan verkleinen. Dit voordeel is reëel, maar alles heeft een prijs. Om te beginnen: PGD vooronderstelt IVF of ICSI. Dit is niet alleen een 'kille' manier van kinderen verwekken, bovendien is IVF/ICSI voor de vrouw belastend, en niet zonder risico (denk bijvoorbeeld aan complicaties ten gevolge van de hormoonbehandeling).⁴⁶ Daar komt bij dat de succeskans - de zogenaamde 'Take Home Baby Rate' (THBR) - van deze technieken beperkt is, namelijk 15-20% per cyclus. Tegen deze achtergrond geldt: een gezond IVF-embryo is nog lang geen gezond kind - en daar is het het paar natuurlijk om te doen.⁴⁷ En ten tweede: PGD is experimenteel, en vanwege de technische complexiteit nog slechts zeer beperkt beschikbaar. Ook al zijn er vooralsnog geen aanwijzingen dat (de invasieve vorm van) PGD gezondheidsschade kan berokkenen aan het nageslacht, het is te vroeg om te zeggen dat de techniek gegarandeerd veilig is.⁴⁸ Onduidelijk is ook of de biopsie de levensvatbaarheid van het embryo (en daarmee de THBR) verkleint, en of (en zo ja, in welke mate) er wat dit betreft verschil is tussen het bioteren van één of twee cellen. Ook de betrouwbaarheid van de verschillende diagnostische technieken is ook nog voorwerp van onderzoek.⁴⁹ Deskundigen gaan er van uit dat PGD, althans bepaalde toepassingen ervan, nooit de betrouwbaarheid kan halen van de reguliere vormen van prenatale diagnostiek. Ook al gaan sommige critici te kort door de bocht wanneer zij dit gegeven aangrijpen om PGD te veroordelen - PGD kan immers óók zinvol zijn indien de techniek niet 100% betrouwbaar is - feit blijft dat de suboptimale betrouwbaarheid tot problemen - kan leiden.⁵⁰ De hier en daar - vooral ook in de populaire pers - geventileerde opvatting dat PGD een universeel toepasbare probleemoplossing is (een 'quick fix') is beslist onjuist.

Ik wijs in dit verband op een tweede valkuil, namelijk die van het paternalisme: 'PGD is niet verantwoord, want te belastend voor de vrouw en niet in haar belang'. Hier is sprake

van ongerechtvaardigd paternalisme. PGD kan immers voor een individuele vrouw, hoewel zeker geen sinecure, alles afwegend toch de voorkeur hebben. Betrokken counselors hebben de indruk dat een aantal van de vrouwen die zich melden voor PGD op papier wel, maar in haar eigen ogen géén alternatief heeft - laat staan een alternatief dat minder belastend is. Het gaat vaak om vrouwen met een zeer belaste voorgeschiedenis, die al een of zelfs meerdere keren selectieve abortus hebben laten verrichten. Voor een aantal andere vrouwen is de reguliere prenatale diagnostiek om principiële redenen bij voorbaat geen optie.

Mij lijkt dat een van de belangrijkste conclusies van een Amerikaanse workshop over 'prenatale diagnostiek en het perspectief van de vrouw' in beginsel ook van toepassing is op PGD⁵¹:

'The challenge is to provide each woman with an opportunity to have access to desired genetic services in a way that will improve her control over the circumstances of her reproductive life, her pregnancies, childbearing and parenting, within a framework that is sensitive to her needs and values and minimizes the potential for coercion. The value placed on these services by women and their families depends heavily on a mixture of psychological and ethno-cultural influences, religious and moral values, and legal and economic considerations that are unique to each woman. As a consequence, women in different circumstances may weigh the merits of reproductive genetic services quite differently'.

Het zou onjuist zijn paren de optie van PGD te ontnemen met een beroep op hun eigen 'best interests'. Waar het om gaat is dat het paar een weloverwogen keuze kan maken die past bij hun eigen situatie. De te maken afweging veronderstelt uiteraard dat het paar adequaat is voorgelicht over de 'pros and cons' van PGD.

Overigens wordt in de discussie over de belasting van PGD/IVF veelal verondersteld dat de doelgroep bestaat uit *vruchtbare* vrouwen/paren, die ook andere mogelijkheden hebben om een gezond, 'genetisch-eigen' kind te krijgen (namelijk de reguliere prenatale diagnostiek). Regelmatig vindt PGD echter plaats bij *onvruchtbare* vrouwen/paren die toch al opteren voor IVF of ICSI. Voor deze groep zal de afweging van PGD tegen de reguliere prenatale diagnostiek er veelal anders kunnen uitzien. PGD biedt hier in beginsel evidente voordelen boven een niet-selectieve embryo-transfer, gevolgd door de vlokkentest of amniocentese. Anders gezegd: de relatieve belasting van PGD hangt in belangrijke mate af van de vraag of het betreffende paar vruchtbaar of onvruchtbaar is. Een paternalistische kritiek op PGD is in het laatste geval te meer invalide.

Of PGD een reële optie is zal ook afhangen van de eventuele beschikbaarheid van 'concurrerende' vormen van prenatale diagnostiek. In dit verband worden twee technieken genoemd. Ten eerste: sommige deskundigen hebben hoge verwachtingen van diagnostiek op basis van onderzoek van uit het bloed van de zwangere vrouw gefilterde foetale cellen ('fetal cell sorting').⁵² Deze toepassing heeft, vergeleken met de bestaande vormen van prenatale diagnostiek, als voordeel dat zij vroeger in de zwangerschap kan plaatsvinden,

en niet-invasief is, waardoor het risico dat een miskraam wordt veroorzaakt, afwezig is. Dit alternatief is echter vooralsnog nauwelijks bruikbaar voor klinische toepassing. Mocht dit in de toekomst veranderen, dan zal dit ongetwijfeld voor een aantal paren aantrekkelijker zijn dan PGD. Echter, PGD kan ook dan een interessante optie zijn, vooral voor paren met onoverkomelijke bezwaren tegen selectieve abortus, en voor infertiele paren die opteren voor IVF/ICSI, en die tegelijkertijd behept zijn met een verhoogd risico op het krijgen van een aangedaan kind. Een tweede alternatief is volgens sommigen de 'inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap'. Zoals in het vorige hoofdstuk betoogd, is deze procedure, hoewel gekenmerkt door een maximale rationalisering van de voortplanting, geen redelijk alternatief voor PGD.

5.2.5 Indicaties

5.2.5.1 Inleiding

Een 'hot issue' wat betreft zowel de reguliere prenatale diagnostiek als PGD betreft de te hanteren indicaties. De morele rechtvaardiging van een selectieve abortus of - transfer is het voorkómen van ernstig leed. Welnu, zo wordt, regelmatig gevraagd, is een praktijk waarin *iedere* afwijking - ernstig of niet - op verzoek van de aanstaande ouders aange-toond wordt, wel te rijmen met dit uitgangspunt?

Bij de besluitvorming over het al dan niet bieden van toegang tot prenatale diagnostiek spelen verschillende toetsen een rol. Ik noem er hier twee (zie verder hoofdstuk 6). Een eerste toets betreft het object van prenatale diagnostiek: de eind 1995 gesloten 'Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Indicaties en machtigingen' (van de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en de Zorgverzekeraars Nederland) bepaalt expliciet dat de diagnostiek uitsluitend betrekking heeft op kenmerken die een gezondheidsprobleem betreffen.⁵³ Dit betekent bijvoorbeeld dat er geen plaats is voor prenataal chromosoomonderzoek uitsluitend met de bedoeling om op grond van niet-medische ('psychosociale') overwegingen te selecteren op het geslacht.

Een tweede, (in ons land) relatief 'lichte', toets betreft de ernst van de betreffende aandoening of afwijking. Met enige regelmaat laait in de samenleving de discussie op over de vraag of het indicatiegebied voor prenatale diagnostiek niet nader zou moeten worden omschreven en beperkt. Naar aanleiding van kritiek in de media met betrekking tot prenatale diagnostiek van een erfelijke vorm van blindheid verscheen een persbericht van de Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN).⁵⁴ Aan dit bericht ontleen ik het volgende:

'Beslissingen over het al dan niet verrichten van prenatale diagnostiek komen in ons land tot stand in gesprekken tussen de aanstaande ouders enerzijds en de klinisch geneticus en

gynaecoloog anderzijds. In alle klinisch genetische centra zijn overlegsituaties geregeld voor het bespreken van ongebruikelijke en controversiële vragen op dit gebied. In dit teamoverleg wordt dan tot al dan niet medewerken aan een bepaalde vraagstelling besloten. (...) Uitgangspunt daarbij is dat wij in principe de ervaring met de betrokken afwijking van de adviesvragers zelf zwaar laten wegen bij ons eindoordeel. Dat is mede ingegeven door het feit dat het vaak om zeldzame aandoeningen gaat, waarmee noch de gynaecoloog noch de klinisch geneticus een grote ervaring heeft voor wat betreft de daadwerkelijke belasting in het dagelijks leven. Dit impliceert uiteraard niet dat de betrokken medici gehouden zijn hun medewerking te geven aan oplossingen die niet stroken met hun medische opvattingen. Vrijwel alle direct betrokken medici verkiezen het kunnen maken van individuele afwegingen binnen het bovengenoemd spanningsveld boven alternatieve oplossingen. Als alternatief wordt wel genoemd het opstellen van een lijst van ernstige en minder ernstige aandoeningen die wel respectievelijk niet, een reden zouden zijn voor het verrichten van prenatale diagnostiek. Zo'n lijst is niet alleen onmogelijk, maar ons inziens ook leiden tot een ongewenste regelgeving van bovenaf voor in feite individuele beslissingen.'

Het uitgangspunt dat de eigen afweging van aanstaande ouders een zware rol speelt in de besluitvorming verdient steun. Of een bepaalde afwijking of aandoening van het toekomstige kind als ernstig wordt ervaren zal immers in belangrijke mate afhangen van de omstandigheden en draagkracht van de individuele hulpvrager - een aspect dat in het licht van de morele rechtvaardiging van prenatale diagnostiek (het voorkomen van leed dat de draagkracht van kind en/of gezin te boven gaat) zeker moreel relevant is. Dit laat onverlet dat er vragen kunnen worden gesteld die door hulpverleners als problematisch worden ervaren, en hen voor moeilijke afwegingen plaatsen. De genoemde overlegsituaties binnen de betrokken centra voorzien dan in de behoefte aan gezamenlijk beraad over de beste handelwijze.

De tweede toets zal naar verwachting onder invloed van de vorderingen van het 'Human Genome Analysis'-project regelmatig voorwerp van discussie blijven. Immers, voor steeds meer ziekten en afwijkingen zal prenatale diagnostiek technisch mogelijk zijn. Redenerend vanuit de rechtvaardiging van prenatale diagnostiek en PGD is een discussie over een te respecteren ondergrens aangewezen; er is geen plaats voor diagnostiek van afwijkingen die redelijkerwijs niet als een ernstige bedreiging van het welbevinden van kind en/of ouders zijn te beschouwen. Waar die grens precies moet worden getrokken is echter niet eenvoudig aan te geven. De discussie wordt veelal gevoerd in termen van 'de ernst van de afwijking'. Dit is bij nader inzien een 'pars pro toto'. Het gaat mijns inziens om drie moreel relevante factoren, die in hun onderlinge samenhang moeten worden gewogen⁵⁵:

- de ernst van de ziekte (pijn, handicaps, ongemak, etc), waarbij rekening met worden gehouden met het gegeven dat ziekten vaak wisselen in ernst (een 'variabele expressie' hebben);
- de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert ('age of onset'), en

- de waarschijnlijkheid dat een bepaalde genetische afwijking inderdaad tot de ziekte leidt (de penetrantie van de betreffende mutatie).

Om twee uitersten te noemen: het is duidelijk dat een afwijking die op betrekkelijk *jeugdige* leeftijd vrijwel *altijd* tot *ernstige* problemen leidt anders beoordeeld moet worden dan (gen-)afwijkingen die op *hoge* leeftijd *soms* tot *milde* problemen leiden.

Ethiek is geen kookboek. Het is dan ook naïef te verwachten dat de hier gesuggereerde richting voor het debat in alle gevallen tot eenduidige handelingsaanwijzingen leidt. Een grijs gebied, en dissensus met betrekking tot concrete casuïstiek, is dan ook voor een deel onvermijdelijk.

Ik spits mijn beschouwing toe op drie categorieën aandoeningen:

A. behandelbare ziekten van de kinderleeftijd;

B. monogene, onbehandelbare 'late onset' ziekten;

C. (monogene) 'late onset' aandoeningen waarvoor (preventie en/of) behandeling mogelijk lijkt, meer in het bijzonder bepaalde erfelijke vormen van kanker.

De reden voor deze toespitsing is tweeledig. Ten eerste zijn deze toepassingen contro-versieel, of het nu gaat om de reguliere prenatale diagnostiek of om PGD. Tegelijk - ten tweede - blijkt er een zekere belangstelling te bestaan voor deze toepassingen van PGD onder aanstaande ouders 'at risk'. Dit blijkt zowel uit contacten - nationaal en internationaal - met (vertegenwoordigers van) verenigingen van hemofiliepatiënten (categorie A) en HD (categorie B), als uit de praktijkervaring - zo zijn er in het azM relatief veel aanvragen voor PGD van hemofilie.⁵⁶ Ook buitenlandse experts hebben de indruk dat er een reële vraag is naar PGD van later in het leven optredende ziekten, niet alleen neurologische ziekten, maar ook bepaalde erfelijke vormen van kanker, met name erfelijke borst- en eierstokkanker en erfelijke darmkanker, bijvoorbeeld familiäre adenomateuze polyposis (categorie C).⁵⁷ Sommige onderzoekers laten zich helaas verleiden tot generaliserende uitspraken. Zo schrijven Delhanty en Harper in een recent editorial: 'Diagnosis before implantation seems particularly appropriate for the inherited cancer syndromes. Despite the fact that the molecular basis has been understood for several years, families at risk of familial polyposis coli have shown little interest in prenatal diagnosis. Couples who are reluctant to terminate an established and otherwise normal pregnancy in case of a late onset disorder are, however, showing an interest in preimplantation diagnosis as a means of reducing the risk of passing on the disease'.⁵⁸

De opbouw van de onderstaande beschouwing is als volgt: eerst komt de ethiek van de reguliere prenatale diagnostiek van ziekten uit de genoemde categorieën aan de orde, vervolgens de ethiek van PGD. Voor de goede orde wijs ik er nogmaals op dat het voorsnog om een in belangrijke mate theoretische discussie gaat - de feitelijke mogelijkheden van PGD zijn nog zeer beperkt.

A. Behandelbare ziekten van de kinderleeftijd

Ik neem als eerste voorbeeld hemofilie ('bloederziekte'). Hemofilie kan sterk wisselen in ernst. De ernst is vaak vergelijkbaar bij patiënten uit dezelfde familie. In sommige gevallen is er sprake van ernstige, onbehandelbare hemofilie, (bijvoorbeeld) omdat de patiënten een remmer ontwikkeld hebben tegen stollingsfactor VIII. In andere gevallen is hemofilie redelijk tot goed behandelbaar. Het gaat hier over deze milde vorm.

Wat betreft de praktijk het volgende. Prenatale diagnostiek van hemofilie betreft in ons land (vrijwel) altijd de ernstige vorm (mededeling mw drs. S. De Vries-Van der Weerd, Leiden) Soms wordt ook gevraagd om prenatale diagnostiek van de milde(-re) vorm. Het gaat dan veelal om families waarin een patiënt (met een mildere vorm van de ziekte) door een bijkomende factor toch ernstige problemen heeft of zelfs is overleden. Denk bijvoorbeeld aan een patiënt die via toediening van factor VIII een HIV-infectie heeft opgelopen, of aan een jongen die na een verkeersongeval niet adequaat behandeld is. De ervaring in Leiden wijst vooralsnog uit dat de hulpvragers na genetic counseling in dit soort gevallen (vrijwel) altijd van prenatale diagnostiek afzien. Hoewel door de betrokken hulpverleners geen barrière wordt opgeworpen bij de toegang tot prenatale diagnostiek, achten aanstaande ouders prenatale diagnostiek en met name een selectieve abortus in geval van milde hemofilie kennelijk een disproportionele ingreep. De indruk bestaat dat voor een aantal aanstaande ouders PGD eerder aanvaardbaar zou zijn.

Over een eventuele prenatale diagnostiek en selectieve abortus in verband met een milde vorm van hemofilie wordt - ook onder klinisch genetici - verschillend geoordeeld. Sommigen zijn van mening dat men daarmee 'onder de ondergrens' terecht zou komen; weliswaar is de 'age of onset' vroeg, en de penetrantie van de mutatie bij jongens compleet (alle mannelijke dragers krijgen de ziekte), de ziekte is behandelbaar, en wordt als zodanig als 'niet ernstig' beschouwd. Daartegenover staat de opvatting, onder andere vertolkt door de direct betrokken klinisch genetici in Leiden, dat ook een eventuele milde hemofilie voor de (aanstaande) ouders heel bedreigend kan zijn. Te denken valt niet alleen aan situaties waarin 'door stomme pech' een verwant met een milde vorm is overleden (zie hierboven), maar ook aan situaties waarin ouders al een zoon met milde hemofilie hebben, en het krijgen van een tweede aangedane zoon hun draagkracht te boven zou gaan.⁵⁹

Samengevat: eventuele prenatale diagnostiek en selectieve abortus is hier weliswaar - om begrijpelijke redenen - omstreden, maar lijkt niet bij voorbaat onverantwoord.

Een tweede voorbeeld is phenylketonurie (PKU). Prenatale diagnostiek van PKU, eventueel gevolgd door selectieve abortus, vindt slechts zelden plaats.⁶⁰ Deze ingreep is voor de meeste ouders, gezien de gunstige prognose voor aangedane kinderen - die zich strikt aan het dieet houden - disproportioneel. Ook hier bestaat - ook onder hulpverleners - verschil van mening of (prenatale diagnostiek en) selectieve abortus verantwoord kan zijn.⁶¹ Bij een aantal hulpverleners bestaat begrip voor (aanstaande) ouders die in hun eigen gezin of familie ervaring hebben met PKU en vragen om prenatale diagnostiek teneinde de geboorte van nog een kind met deze ziekte te voorkómen (In de zeldzame

gevallen dat prenatale diagnostiek van PKU plaats vindt, gaat het vrijwel altijd om gezinnen met een aangedaan kind). Bij deze opstelling speelt mee dat een strikte controle op de naleving van het (zeer strenge) dieet - thuis én buitenshuis - door de meeste ouders als zeer belastend wordt ervaren. (Bovendien zijn er aanwijzingen dat kinderen met PKU vaker gedragsproblemen hebben en soms een wat lager IQ. Uit een recente evaluatie van de Nederlandse PKU-screening blijkt dat 90% van de PKU-patiënten gewoon basis- en vervolgonderwijs volgt. De overige 10% volgt speciaal onderwijs. Dit is 5% hoger in vergelijking met de algemene populatie).⁶²

Ook hier kan mijns inziens worden verdedigd dat prenatale diagnostiek en selectieve abortus, hoewel om begrijpelijke redenen omstreden, niet bij voorbaat onverantwoord is, zeker niet als ouders al een aangedaan kind hebben.

B. Monogene, onbehandelbare late onset ziekten

Als paradigmatische casus geldt de ziekte van Huntington (HD). PGD van HD is eind 1997 in het buitenland in de kliniek geïntroduceerd. Prenatale diagnostiek van HD vindt ook in Nederland al langer plaats, zij het op zeer kleine schaal.

Prenatale diagnostiek van HD is omstreden. Een criticus is bijvoorbeeld de Amerikaanse ethicus Post.⁶³ Abortus van een foetus die de HD-mutatie draagt is zijns inziens 'extremely difficult to justify'. Immers, ten eerste heeft het betreffende kind 'many decades of good and unimpaired living. Moreover, the parents of the child are not immediately or even directly affected in the way they would be were the disease of early onset'. Hij licht zijn standpunt verder toe aan de hand van enkele 'humanistic reflections' rond de noties 'contingentie' en 'perfectie'. Kort gezegd komt het hierop neer: ons streven om geen lijden aan de wereld toe te voegen moet worden getemperd door het inzicht dat lijden nu eenmaal onlosmakelijk met het leven is gegeven. Lijden 'escapes human prevention to a large degree'. Bovendien dreigt het gevaar, aldus Post, dat wij alleen nog maar perfecte kinderen aanvaarden: 'We must be highly circumspect about declaring too imperfect those who must endure somewhat earlier in life the very sorts of frailties that eventually assault each one of us'. Wat te denken van deze kritiek?

Natuurlijk, wij moeten niet de illusie hebben dat wij een 'leedvrije' wereld kunnen creëren. Dit inzicht kan echter moeilijk in stelling worden gebracht tegen aanstaande ouders die kampen met een hoog risico op het krijgen van een kind, dat op middelbare leeftijd met zekerheid een zeer ernstige, progressief verlopende ziekte zal krijgen, die na verloop van jaren fataal afloopt. Post's notie van de contingentie kan wellicht bruikbaar zijn voor de bezinning op (de vooralsnog fictieve) prenatale diagnostiek van predisposities voor multifactorieel erfelijke ziekten - maar daar gaat het hier niet om. Bovendien doet Post geen recht aan de probleemsituatie en de afweging van de betreffende (aanstaande) ouders. Het is onjuist te suggereren dat het kind gewoon 'iets eerder' (sic) te kampen krijgt met de aftakeling die ons allen wacht. Bovendien is het onkies en beledigend (voor de betreffende ouders) om het voorkómen van de geboorte van een kind dat HD krijgt te

duiden als een uiting van het streven naar 'perfecte' kinderen. Op de opvatting, dat het kind toch enkele decennia een 'normaal leven' zal leiden, is ook wel iets af te dingen - de gruwelijke ziekte werpt haar schaduwen reeds lang voordat zij zich manifesteert voor zich uit. Overigens kan HD zich in bepaalde families geleidelijk op jongere leeftijd manifesteren. Opvallend is bovendien dat het perspectief van de ouders in de analyse van Post nagenoeg ontbreekt. Zeer invoelbaar is de wanhopige verzuchting van de weduwe van een HD-patiënt: 'When my husband died after twenty-five years of illness, I felt like a light had finally come on at the end of the tunnel. Now I watch my daughter and see her movements and the light has extinguished'.⁶⁴

Mijn conclusie luidt dat de argumentatie van Post niet overtuigt, en dat de keus voor prenatale diagnostiek van (en selectieve abortus vanwege) dragerschap van de ziekte van Huntington verantwoord kan zijn.⁶⁵ Het valt overigens op dat enkele andere ethici en commissies die zich hebben gebogen over de vraag 'hoe ernstig is ernstig genoeg?' HD juist noemen als voorbeeld van een 'werkelijk ernstige' aandoening, die *bij uitstek* binnen het indicatiegebied voor prenatale diagnostiek valt.⁶⁶

C. (Deels) 'behandelbare' late onset ziekten: erfelijke tumoren als casus

Het is duidelijk dat naarmate een pas later in het leven optredende ziekte beter te voorkomen of beter behandelbaar is, selectieve abortus moeilijker te rechtvaardigen is. Bij de 'behandelbaarheid' van ziekten moet men zich echter altijd afvragen hoe effectief de eventuele preventieve en therapeutische mogelijkheden zijn, en hoe belastend. Ik licht dit kort toe aan de hand van de casus prenatale diagnostiek van (de aanleg voor) erfelijke tumoren, met name erfelijke borst- en eierstokkanker en familiale adenomateuze polyposis (FAP). (Zie ook hoofdstuk 7)

Om te beginnen: er is vooralsnog zeer weinig vraag naar dit type prenatale diagnostiek (persoonlijke mededeling prof. dr MF Niermeijer). Dat hoeft niet te verbazen; als er weinig vraag is naar prenatale diagnostiek van HD (onbehandelbaar) zal dat niet anders liggen als het gaat om later in het leven optredende aandoeningen waarvoor (tot op zekere hoogte) wél preventie en/of behandeling mogelijk is. Dit neemt niet weg dat een ethische discussie van belang is. (Onduidelijk is of een eventuele prenatale diagnostiek van mutaties van BRCA-genen in ons land op gespannen voet zou staan met de genoemde Overeenkomst. Volgens deze Overeenkomst is er geen ruimte voor prenatale diagnostiek van 'susceptibiliteiten'. De Overeenkomst spreekt zich echter niet uit over de subcategorie 'monogene varianten van multifactoriële ziekten', waartoe erfelijke borstkanker behoort.⁶⁷)

Ook deze (mogelijke) toepassingen zijn controversieel, meer nog dan testen uit categorie B: 'Prenatal testing for BRCA mutations might be even more controversial, because the penetrance of these mutations is incomplete, and preventive interventions may effectively reduce morbidity and mortality in carriers'.⁶⁸ En wat FAP betreft: de penetrantie van de mutaties is weliswaar compleet, maar ook hier kan door tijdig chirurgisch ingrijpen de

prognose sterk worden verbeterd.

De Amerikaanse geneticus Collins vat zijn standpunt samen in de volgende raadselachtige zin: 'A host of moral and ethical issues make it inappropriate to offer testing for breast and ovarian cancer susceptibility as part of prenatal diagnosis'.⁶⁹ Acht hij prenatale diagnostiek en selectieve abortus hier onaanvaardbaar? Of wijst hij uitsluitend het ongevraagd aanbieden door de hulpverlener van prenatale diagnostiek af, terwijl deze wel zou mogen ingaan op een uitdrukkelijk verzoek daartoe van de hulpvrager?

Mij lijkt dat zowel een simpel 'ja, natuurlijk' als een 'nee, uiteraard niet' hier dubieus zijn. (Zie ook hoofdstuk 7) Ten eerste: de penetrantie van BRCA1/-2 mutaties is inderdaad lager dan bij HD. Tegelijk is het zo dat de penetrantie in zwaar belaste families zeer hoog is (60-85%), en in minder belaste families waarschijnlijk weliswaar lager, maar nog altijd sterk verhoogd. Bovendien: al bestaan er zowel voor erfelijke borst-/eierstokkanker als voor FAP preventieve opties, dit neemt niet weg dat over de vraag of deze aandoeeningen 'behandelbaar' zijn valt te twisten. Wat betreft erfelijke borst- en eierstokkanker is vooralsnog onduidelijk in hoeverre effectieve preventie mogelijk is voor draagsters van gemuteerde BRCA1/-2 genen.⁷⁰ Er zijn aanwijzingen dat zij, ondanks periodiek medisch onderzoek, een aanmerkelijk verhoogd risico houden op vroegtijdig overlijden. Van preventieve chirurgie - profylactische bilaterale mastectomie en ovariëctomie - staat evenmin de waarde vast. 'Case reports' laten zien dat zelfs na dergelijke ingrepen nog kanker kan ontstaan. Zelfs indien uit een recente publicatie mag worden geconcludeerd dat door preventieve borstamputatie de kans van draagsters op (overlijden aan) borstkanker zeer sterk wordt verkleind, blijft gelden dat een dergelijke ingreep emotioneel zeer belastend is, met potentieel vergaande implicaties voor de kwaliteit van leven (denk met name aan lichaamsbeeld en sexualiteit).⁷¹ Ook ten aanzien van FAP is een relativisering van de preventieve en therapeutische mogelijkheden op zijn plaats. Een preventieve darmoperatie kan weliswaar resulteren in een verlengde levensduur, maar de betrokkene heeft nog steeds een aanzienlijk risico op het krijgen van andere, levensbedreigende, vormen van kanker (met name gastro-intestinaal).⁷²

Tegen deze achtergrond is de vrees van aanstaande ouders uit 'high risk' families dat hun kind een van de betreffende mutaties erft alleszins invoelbaar. Het feit dat er 'betere' (minder controversiële) redenen zijn voor prenatale diagnostiek (en eventueel selectieve abortus), betekent nog niet dat een verzoek daartoe in geval van deze 'behandelbare' erfelijke tumoren bij voorbaat en in alle gevallen moet worden geweigerd. Het zou mij niet verbazen als eventuele toekomstige verzoeken om prenatale diagnostiek van BRCA1/-2 mutaties vooral afkomstig zullen zijn van draagsters uit de 'zwaarst belaste' families. In dat geval is de penetrantie van de mutaties waarschijnlijk het grootst, en het inwilligen van het verzoek vanuit ethisch oogpunt het minst problematisch.

5.2.5.2 PGD: striktere indicaties?

Zoals opgemerkt, lijkt er in de praktijk een zekere belangstelling te bestaan voor PGD

van ziekten uit de genoemde categorieën. Kan PGD hier ethisch verantwoord zijn? De meningen lopen ook hierover uiteen. Sommigen beantwoorden deze vraag ontkennend, voor één of meer van deze categorieën. Regelmatig is bepleit dat de indicaties voor PGD strikter zouden moeten zijn dan voor de reguliere prenatale diagnostiek. Ter illustratie:

a. De Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO) bepleitte begin jaren negentig de klinische toepassing van PGD vooralsnog te beperken tot ernstige onbehandelbare erfelijke aandoeningen.⁷³ Ziekten uit categorie A, en wellicht ook uit categorie C, zouden dan niet in aanmerking komen;

b. Volgens de ethische commissie van de Duitse 'Gesellschaft für Humangenetik' (GfHG) zou PGD (wellicht) verantwoord kunnen zijn in geval van 'ein spezifelles genetisches Risiko für eine schwerwiegende kindliche Erkrankung oder Entwicklungsstörung'.⁷⁴ Ziekten uit categorie B en C zouden dan niet in aanmerking komen voor PGD. Dit standpunt is enigszins verwant aan een in 1995 ingetrokken wetsvoorstel ten onzent, volgens welk PGD slechts toelaatbaar zou zijn voor ziekten die zo ernstig zijn dat zij op *jeugdige* leeftijd tot de *dood* leiden.⁷⁵

Tussen deze standpunten bestaan enerzijds natuurlijk opvallende verschillen. Terwijl wat betreft het standpunt van de Duitse GfHG onduidelijk is of het gaat om een voorlopig standpunt of om een als definitief bedoelde aanbeveling, heeft het advies van de KEMO expliciet een voorlopig karakter. Bovendien is de 'age of onset' van de ziekten die in aanmerking komen voor PGD wel relevant voor de GfHG (en voor het vroegere wetsvoorstel), maar niet voor de KEMO. Anderzijds hebben deze standpunten gemeen dat het indicatiegebied voor PGD duidelijk beperkter zou moeten zijn dan voor de reguliere prenatale diagnostiek. Dit restrictieve standpunt ligt, minstens op het eerste oog, niet voor de hand - een embryo is toch niet beschermwaardiger dan een foetus? Als een foetus met aandoening X mag worden geaborteerd, dan hoeft een embryo met dezelfde aandoening toch niet in de baarmoeder te worden geplaatst? Wat zijn dan de argumenten voor striktere indicaties voor PGD? En vooral: snijden deze argumenten hout?

Ik voorzie om te beginnen de 'KEMO-argumenten' van commentaar (nummers a-c). Konden deze argumenten destijds (begin jaren '90) de bepleite voorlopige beperking van de indicaties rechtvaardigen, en zo ja, is dat nu nog steeds het geval? Daarna belicht ik enkele andere mogelijke argumenten voor striktere indicaties (nummers d-f).

a. Een restrictiever beleid is aangewezen vanwege de belasting van de hele procedure voor de vrouw.

Dit argument is ten eerste, vanwege het paternalisme dat er aan ten grondslag ligt, principieel problematisch; of de procedure meer of minder belastend is dan de beschikbare alternatieven (met name reguliere prenatale diagnostiek en selectieve abortus) is in hoge mate subjectief, en in beginsel ter beoordeling aan de betreffende vrouw. Bovendien is, zoals eerder betoogd, de relatieve belasting van PGD sterk afhankelijk van de vraag of het betreffende paar vruchtbaar is of sub-/infertiel, en om die reden sowieso al kiest voor

hulp bij voortplanting in de vorm van IVF of ICSI. (zie 5.2.4) Logisch doorredenerend leidt het eerste argument - *indien* principieel valide - dan ook tot de conclusie dat voor PGD *twee* verschillende indicatielijsten zouden moeten gelden: een restrictievere voor vruchtbare paren, en een ruimere voor sub-/infertiele paren. Dit lijkt niet echt praktisch - en is gezien de aangestipte paternalisme-kritiek dubieus.

b. Een restrictiever beleid is aangewezen vanwege de mogelijke onbetrouwbaarheid van PGD.

De onderliggende vrees is waarschijnlijk vooral dat een eventuele *fout-negatieve* uitslag leidt tot een zwangerschap en geboorte van een aangedaan kind. Rechtvaardigt het (geringe) risico op een fout-negatieve uitslag striktere indicaties? Dat valt te betwijfelen. De onbedoelde geboorte van een aangedaan kind is problematischer naarmate de afwijking of aandoening ernstiger is. Ligt het dan, *indien* men het risico op een fout-negatieve uitslag al een rol wil laten spelen bij het afbakenen van het indicatiegebied, niet méér voor de hand PGD vooralsnog te beperken tot *mildere, behandelbare* aandoeningen? Immers: als er dan onverhoopt een ongeluk gebeurt, is het probleem nog enigszins te overzien (Voor de goede orde wijs ik er op dat ik deze redenering slechts gebruik om de logica van het tweede argument ter discussie te stellen).

Stel, dat het tweede argument enkele jaren geleden valide was, is dat dan nog steeds het geval? Als ik het goed zie, heeft het weinig zin meer om ongedifferentieerd te praten over de (on-)betrouwbaarheid van PGD. De ene test is de andere niet. De laatste jaren is duidelijk geworden dat de betrouwbaarheid van enkele van de gebruikte technieken prima is - denk vooral aan het aantonen van het geslacht middels de zogenaamde 'fluorescence in situ hybridisation (FISH) - al blijft in alle gevallen vooralsnog een gering restrisico bestaan. (De literatuur meldt een misdiagnose van het geslacht, maar deze stamt uit de beginfase van PGD). Nieuwe(-re) toepassingen van PGD, bijvoorbeeld onderzoek naar translokaties, kunnen vooralsnog een geringere betrouwbaarheid hebben. Welnu, het lijkt niet praktisch om (geringe) verschillen in betrouwbaarheid tussen de diverse in het kader van PGD gebruikte diagnostische methoden te vertalen in uiteenlopende (per PGD-methode verschillende) richtlijnen wat betreft het indicatiegebied, die differentiëren tussen ernstige en minder ernstige ziekten. Zou men dit praktische bezwaar op zichzelf niet overwegend vinden, dan wijs ik nogmaals op de eerder gegeven kritiek op de logica van het onderhavige argument.

Veel reëler (en: afdoende) lijkt het om in de zorgvuldigheidsvoorwaarden voor vormen van PGD die niet optimaal betrouwbaar zijn op te nemen, dat de reguliere prenatale diagnostiek als 'back up' wordt aangeboden. In die gevallen biedt PGD dus niet het voordeel dat de vrouw een zwangerschap kan beginnen in de geruststellende wetenschap dat het risico op een aangedaan kind van meet af aan is weggenomen. Het voordeel is dan dat de kans op het krijgen van een kind met de betreffende ziekte (en het risico dat bij eventuele prenatale diagnostiek de betreffende afwijking wordt gevonden) zeer sterk is

verkleind. Het eventuele 'rest-risico' onderstreept te meer het belang van pre-test counseling, met name (maar niet alleen) indien de aanstaande ouders prenatale diagnostiek en/of selectieve abortus afwijzen.⁷⁶

c. Een restrictiever beleid is aangewezen vanwege de mogelijke gezondheidsrisico's van de biopsie voor het nageslacht.

Dit risico maant, daarover zal ieder het eens zijn, tot terughoudendheid - 'Het nemen van het risico is slechts aanvaardbaar als je voor PGD een goede reden hebt'. De vraag is natuurlijk: wat is een goede reden, welke reden is 'goed genoeg'? Alléén de reden van mensen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een ernstige, onbehandelbare aandoening?

Het 'risico-argument' (mijns inziens het enige KEMO-argument dat wellicht de restrictieve aanbeveling zou kunnen funderen) is geen categorisch argument voor striktere indicaties, maar een contingent argument, dat aan overtuigingskracht inboet naarmate de veiligheid van PGD waarschijnlijker wordt. Het lijkt redelijk dit 'risico-argument' op grond van de ervaring tot nog toe te relativiseren. Denk ten eerste aan de ervaring met de reguliere IVF: het komt vaak voor dat IVF-embryo's een of meer cellen verliezen, bijvoorbeeld na invriezen-en-ontdooien. Toch kunnen deze embryo's tot de geboorte van gezonde kinderen leiden - kennelijk induceert het verlies van een blastomeer geen schade aan het nageslacht. Dit vermoeden lijkt te worden bevestigd door de ervaring met PGD tot nog toe: het aantal afwijkingen onder de meer dan honderd 'PGD-baby's' is niet verhoogd. Dit laat uiteraard onverlet dat het van belang is de 'follow up' te continueren.⁷⁷

d. Een restrictiever beleid is aangewezen vanwege het aan PGD inherente *extra* verlies van embryo's.

Bij dit argument kan men twee varianten onderscheiden:

1) 'PGD impliceert de opoffering van totipotente blastomeren c.q. embryo's'.

Dit argument is in het licht van wat eerder over de vermeende totipotentie is opgemerkt niet overtuigend (zie paragraaf 5.2.3).

2) 'PGD impliceert een extra verlies aan (potentieel normale) embryo's, niet alleen doordat de biopsie soms het embryo zodanig beschadigt dat het onbruikbaar wordt, maar ook omdat PGD regelmatig geen informatieve uitslag oplevert, in welk geval het embryo wordt uitgesloten van transfer'.

Wat betreft het verlies aan embryo's door de biopsie: dit doet zich, zoals eerder opgemerkt, in ervaren handen niet of nauwelijks voor. Deze eventualiteit kan striktere indicaties echter niet rechtvaardigen, onder andere omdat bij de (invasieve) reguliere prenatale diagnostiek óók een verlies aan foetussen optreedt (inductie van miskramen). Ook niet-informatieve PGD-uitslagen komen maar zelden voor. (pers. mededeling mw dr E. Coonen) Een dergelijke 'misser' is evenmin een valide argument voor een strictere

indicaties, zeker niet indien men uitgaat van de relatief geringe beschermwaardigheid van het prille embryo. (Overigens leidt een niet-informatieve uitslag niet automatisch tot niet-terugplaatsen, zie paragraaf 5.2.7).

Indien uit vóóronderzoek van een individueel paar 'at risk' blijkt dat PGD vanwege specifieke allel-combinaties moeilijk zal zijn, kunnen de hulpverleners besluiten in dat geval geen PGD aan te bieden.

e. Een restrictiever beleid is aangewezen vanwege de verwevenheid van PGD met pre-klinische experimenten met embryo's.

Embryo-research kan van belang zijn om meer inzicht te krijgen in de mogelijke risico's van nieuwe biopsietechnieken of in de betrouwbaarheid van nieuwe toepassingen van PGD. (zie 5.2.1) Kunnen tegenstanders van dergelijke research hieraan een argument ontleen voor een inperking van het indicatiegebied? Dat valt te betwijfelen. Ik maak een onderscheid tussen het gebruik van dit argument 'met terugwerkende kracht' (retrospectief) en een prospectief gebruik ervan. Wat het eerste betreft: het standpunt 'De momenteel beschikbare toepassingen van PGD zijn slechts aanvaardbaar en toelaatbaar voorzover deze niet zijn voortgekomen uit pre-klinische research met embryo's' is problematisch. Ten eerste is de premisse, dat dergelijke research absoluut verwerpelijk is (was), aanvechtbaar (zie paragraaf 5.2.1) In de tweede plaats biedt deze redenering geen rechtvaardiging voor een beperking van het indicatiegebied voor PGD tot bepaalde categorieën ziekten (meer of minder ernstig, meer of minder behandelbaar, ziekten met een vroegere of een latere 'onset', etcetera). Immers, alle toepassingen van PGD komen direct of indirect voort uit vroeger verrichte embryo-research. Wie om deze reden alle PGD afwijst, zou om redenen van consistentie ook de reguliere IVF volledig moeten afwijzen - ook die is immers het resultaat van pre-klinische embryo-research.

Al zijn de vermeende bezwaren tegen vroegere embryo-research geen valide reden om de huidige klinische toepassingen van PGD aan banden te leggen, is het dan niet gerechtvaardigd om nieuwe toepassingen van PGD te blokkeren voorzover voor de ontwikkeling ervan pre-klinische research met menselijke embryo's nodig is? Men moet hierbij tenminste twee zaken bedenken: ten eerste zullen in het buitenland nieuwe toepassingen van PGD worden ontwikkeld - de resultaten ervan kunnen - en zullen - gewoon in ieder land worden geïmporteerd. Ten tweede zegt het bedoelde onderscheid tussen enerzijds bestaande klinische toepassingen van PGD, die geen embryo-research meer vergen, en anderzijds nieuwe toepassingen van PGD, die nog wel dergelijke research vergen, niets over de ernst van de ziekten en afwijkingen die middels PGD kunnen worden opgespoord. Het bezwaar tegen embryo-research is dan ook, los van de vraag of het op zich steekhoudend is, niet geschikt om een inperking van het indicatiegebied voor PGD tot bepaalde ziekte-categorieën (onbehandelbaar, - van de kinderleeftijd, etcetera) te rechtvaardigen.

f. Een restrictiever beleid is aangewezen vanwege de hoge kosten van PGD.

De ontwikkeling en klinische toepassing van PGD is kostbaar. PGD zal vermoedelijk vergeleken met de gangbare vormen van prenatale diagnostiek relatief duur zijn, zeker als het gaat om vruchtbare paren, die normaal niet zouden opteren voor 'kunstmatige' voortplanting. De vraag rijst dan ook of de aanzienlijke kosten van PGD verantwoord zijn in het licht van de schaarse financiële middelen voor de gezondheidszorg. Als gezien de financiële implicaties grenzen moeten worden gesteld aan de toepassing en/of collectieve financiering van PGD, is vervolgens de vraag *hoe* dat zou moeten - of bijvoorbeeld een inperking van het indicatiegebied tot 'ernstige ziekten van de kinderleeftijd' (GfHG), of tot 'ernstige, onbehandelbare ziekten' (KEMO) in de rede ligt.

Voor een nadere analyse is om te beginnen informatie over de (financiële) kosten en de doelmatigheid van PGD van belang, zodat wij weten waar we over praten. Een belangrijke doelstelling van de lopende internationale trials zou moeten zijn dat die gegevens beschikbaar komen. Op voorhand is duidelijk dat een kosten-baten analyse niet eenvoudig is, zelfs niet als men uitsluitend naar de financiële aspecten zou kijken. Immers, men zou bijvoorbeeld moeten verdisconteren dat een aantal van de vrouwen die (herhaalde malen) een selectieve abortus hebben ondergaan dit als zo traumatisch beleeft dat psychologische hulpverlening nodig is. Deze kosten zouden wellicht middels PGD kunnen worden bespaard. Bovendien is onduidelijk hoeveel van de vrouwen die de reguliere prenatale diagnostiek afwijzen en het risico nemen dat zij een gehandicapt kind krijgen, wél gebruik zouden willen maken van PGD.

Het hanteren van uitsluitend economische overwegingen kan tot merkwaardige conclusies leiden: als men de toepassing van PGD wil beperken vanwege de hoge kosten ervan, ligt het vanuit een eenzijdig-economische optiek wellicht niet voor de hand PGD te beperken tot bijvoorbeeld letale ziekten van de kinderleeftijd - PGD van behandelbare aandoeningen, die met een normale levensverwachting verenigbaar zijn, zou wel eens 'voordeliger' kunnen zijn ... Om een voorbeeld te geven: de kosten van PGD vallen in het niet bij de kosten van de behandeling van hemofilie. Begrijp mij goed: het gaat niet aan PGD te rechtvaardigen (uitsluitend of primair) met een beroep op mogelijke kostenbesparingen. Waar het om gaat is dat sommige voorstellen om PGD te beperken niet op grond van kostenoverwegingen gerechtvaardigd kunnen worden.

Financiële aspecten alléén kunnen uiteraard de discussie niet beslechten. De immateriële aspecten leggen een groot gewicht in de schaal. Te denken valt primair aan het leed dat verbonden is met een selectieve abortus en dat door PGD kan worden voorkómen. En in het licht van de dominante opvatting dat een pril embryo minder beschermwaardig is dan een verder ontwikkelde vrucht rijst de vraag of een techniek die het mogelijk maakt abortus provocatus te voorkómen iets extra's mag kosten. Hetzelfde geldt mutatis mutandis voor pre-conceptionele PGD.

Ik kom tot de volgende voorlopige conclusie: aangezien de argumenten om wat betreft PGD striktere indicaties te hanteren dan wat betreft de reguliere prenatale diagnostiek

voor een deel incoherent, en voor een deel wankel zijn, verdient een dergelijke tweedeling geen steun. Aandoeningen en afwijkingen die 'ernstig genoeg' zijn om in aanmerking te komen voor prenatale diagnostiek zouden ook in aanmerking (moeten) komen voor PGD. De bepleite gelijkschakeling zou niet moeten gelden met betrekking tot vruchtbare vrouwen die vanwege hun hogere leeftijd een iets verhoogde kans (van gemiddeld 1%) hebben op het krijgen van een chromosomaal afwijkend kind.⁷⁸ Met betrekking tot vrouwen uit deze categorie lijkt IVF-PGD - in het licht van de hoge kosten, risico's, en suboptimale succeskans van deze procedure enerzijds, en de zeer grote kans om langs 'natuurlijke weg' een gezond kind te krijgen anderzijds - disproportioneel.

5.2.5.3 PGD: ruimere indicaties?

De eigenlijke vraag is mijns inziens niet of voor PGD striktere indicaties zouden moeten gelden dan voor de reguliere prenatale diagnostiek, maar of de indicaties voor PGD ruimer zouden mogen zijn. (Ik spits deze vraag toe op de postconceptionele PGD, aangezien deze vooralsnog in de praktijk kwantitatief verreweg het belangrijkste is). Ervan uitgaand dat het prille embryo (tot twee weken na de bevruchting) een lagere morele status heeft dan verder ontwikkelde embryo's en foetussen zou men kunnen stellen dat het gerechtvaardigd is om wat betreft de selectieve non-transfer (het 'uitselecteren' van) van embryo's minder strenge criteria te hanteren dan voor prenatale diagnostiek (voorzover gericht op een selectieve abortus in geval van een ongunstige uitslag).⁷⁹

Een eerste, paradigmatische, casus in dit verband is sexe-selectie (geslachtskeuze) op niet-medische, psychosociale gronden. De Amerikaanse jurist-ethicus Robertson verdedigt dat het selecteren van embryo's op geslacht niet zo evident onethisch is als vaak op het eerste oog wordt gedacht: 'The ethics of choosing the sex of offspring depends very much on the means employed. Abortion for sex selection is very different from preconception sperm separation selection techniques. Embryo selection on the basis of sex seems much closer to preconception techniques than to abortion'.⁸⁰ Wat hiervan te denken?

De ethiek van sexe-selectie is complex.⁸¹ Sommige bezwaren zijn nauwelijks overtuigend althans in onze westerse cultuur. Neem bijvoorbeeld het argument dat sexe-selectie intrinsiek sexistisch is, of dat de acceptatie ervan leidt tot een groot overschot aan jongens (een verstoring van de zg 'sexe ratio'). Er zijn echter ook bezwaren die vragen om een nadere doordenking. Ten eerste: zelfs als men onderschrijft dat een vroege selectie (van IVF-embryo's) minder problematisch is dan een latere selectie (van foetussen), kan men verdedigen dat het teloor laten gaan van embryo's enkel en alleen omdat deze van het ongewenste geslacht zijn op gespannen voet staat met de beschermwaardigheid van het embryo. Sommige voorstanders van sexe-selectie via PGD stellen dat hierbij geen embryo's verloren hoeven te gaan - men kan de embryo's van het ongewenste geslacht immers ter beschikking stellen van andere, ongewild kinderloze, paren, een strategie die wordt aangeduid als 'gender distribution'.⁸² Ervan uitgaand dat embryo-donatie onder omstandigheden verantwoord kan zijn, vraag ik mij af of 'gender distribution' in de

praktijk niet slechts embryo's toevoegt aan het grote aantal embryo's dat in de vrieskist ligt te wachten op 'adoptief-ouders' - vraag en aanbod hoeven elkaar niet in evenwicht te houden. Een tweede bezwaar is dat IVF-en-PGD uitsluitend ten behoeve van niet-medisch-geïndiceerde sexe-selectie onverantwoord is in het licht van de kosten en risico's van IVF en PGD. Een derde bezwaar betreft het 'ontwerpen' van het nageslacht ('designing the characteristics of future children'). Sexe-selectie om niet-medische redenen kan een precedent scheppen voor zogenaamde 'positieve eugenetica', dit is het selecteren op grond van (andere) niet-medische kenmerken, zoals uiterlijk. Ik sluit mij aan bij de conclusie van de Amerikaanse filosoof Strong, namelijk dat wij van selectie op niet-medische gronden zouden moeten afzien tot meer duidelijkheid bestaat over de mogelijke individuele en maatschappelijke voor- en nadelen ervan, en duidelijk is dat de voordelen zwaarder wegen.⁸³

Met de afwijzing van PGD omwille van sexe-selectie (op niet-medische gronden) is nog niet gezegd dat voor PGD dus dezelfde criteria zouden moeten gelden als voor prenatale diagnostiek. Men zou immers, tegen de achtergrond van de geringere beschermwaardigheid van het prille embryo, kunnen verdedigen dat 'minder ernstige' afwijkingen of eventueel zelfs bepaalde normale kenmerken - anders dan het geslacht - die (minstens in beginsel) niet in aanmerking komen voor de reguliere prenatale diagnostiek, wél in aanmerking zouden kunnen komen voor PGD. Om deze discussie niet in abstracto te voeren is het nuttig enkele - aan de praktijk ontleende - voorbeelden te nemen: Wat bijvoorbeeld te denken van PGD enkel om de geboorte van een infertiele zoon te voorkómen? Kan PGD aanvaardbaar zijn om de geboorte van draagsters van een ernstige geslachtsgebonden (met name 'X-linked') ziekte te voorkómen? En tenslotte: is het moreel te verantwoorden om bij een embryo in vitro te testen of het kind dat er uit kan ontstaan vanuit immunologisch oogpunt geschikt is als donor van regenererend weefsel voor een ernstig zieke verwant, bijvoorbeeld een broertje met een ernstige bloedziekte? Ik beperk mij hier tot het geven van een aanzet voor die discussie. Om de genoemde casussen goed te situeren, moeten echter eerst enkele andere vragen aan de orde komen (zie paragraaf 5.2.6, 5.2.7, en 5.2.9).

5.2.5.4 'Non-disclosure' PGD: een redelijk alternatief?

In het bovenstaande is verdedigd dat PGD ook aanvaardbaar kan zijn als het gaat om onbehandelbare late onset ziekten. Recent is een variant van PGD voorgesteld voor personen die 'at risk' zijn voor dragerschap van een onbehandelbare 'late onset' ziekte, die *niet* willen weten of zij wel of niet gendrager zijn, maar wel willen voorkómen dat zij de betreffende genmutatie doorgeven aan het nageslacht.⁸⁴ De aanstaande ouders krijgen geen informatie over de uitslag van PGD (vandaar dat ik spreek van 'non-disclosure' PGD) - hen wordt simpelweg de garantie gegeven dat alleen embryo's die géén drager zijn worden geïmplanteerd. Het paar wordt evenmin ingelicht over a) het aantal eicellen dat is geaspireerd, b) het aantal embryo's dat in vitro tot stand is gebracht, c) het aantal

embryo's waarbij met succes PGD is verricht, etcetera. Er wordt met andere woorden aan het paar géén informatie verstrekt waaruit zou kunnen worden afgeleid of embryo's met de HD-mutatie zijn aangetroffen. Zodoende kunnen de aanstaande ouders 'at risk' uit de testprocedure geen informatie afleiden over de eigen genetische status (drager/niet-drager), terwijl PGD het betreffende risico voor het nageslacht in beginsel reduceert tot nul. Wat betreft het toepassingsgebied denken de onderzoekers primair aan HD, maar bijvoorbeeld ook aan de ('early onset', dominant erfelijke vorm van de) ziekte van Alzheimer, en de ziekte van Charcot-Marie-Tooth. Deze aanpak is, aldus de onderzoekers, niet alleen aantrekkelijk voor aanstaande ouders, maar heeft bovendien 'important public health implications. (...) Perhaps it is not too early to consider the elimination of Huntington disease and other extremely deleterious dominant traits as a goal for the 21st century. This proposal is based on our assumption that many patients at risk for HD would seize the opportunity to prevent transmission of the trait to their children if this could be done without disclosure of their own disease status'.⁸⁵

Wat te denken van dit alternatief? Ten *eerste*: het is onthutsend dat de onderzoekers deze methode expliciet in een bevolkingseugenetisch perspectief plaatsen, namelijk: 'eliminating HD from the population'. Dit is niet alleen onmogelijk (de HD-mutatie ontstaat regelmatig 'spontaan') en werkelijkheidsvreemd (ik vermoed dat de belangstelling voor dit alternatief, alleen al vanwege de belasting van IVF, minder groot is dan de auteurs hopen), het staat bovendien op gespannen voet met de primaire doelstelling van de klinische genetica: mensen informeren over genetische risicofactoren voor hun eigen gezondheid of de gezondheid van hun eventuele kinderen, en hen helpen deze kennis te integreren in hun bestaan. Ten *tweede*: wat zijn de voor- en nadelen van deze methode - en hoe ziet de uiteindelijke afweging er uit? Een eerste nadeel is dat deze strategie impliceert dat IVF-en-PGD in een aantal gevallen (50%) zal plaatsvinden bij (vruchtbare) mensen die in feite géén gendrager van de betreffende ziekte zijn. De daarmee gemoeide emotionele kosten en financiële verspilling zijn aanzienlijk. Om dit nadeel te kunnen afwegen moet men 'non-disclosure' PGD vergelijken met een alternatieve methode om tegelijk het doorgeven van de mutatie aan het nageslacht te voorkómen, én de wens om niet te weten omtrent eigen dragerschap van de aanstaande ouder 'at risk' te honoreren: de prenatale exclusie-test.⁸⁶ Het is curieus dat de onderzoekers non-disclosure PGD niet in dit perspectief plaatsen. Welnu, deze exclusie-test heeft óók zijn prijs - emotioneel en moreel: 50% van de geaborteerde foetussen zal immers géén drager van de genmutatie zijn. Dit zwaarwegende nadeel kleeft niet aan 'non-disclosure'-PGD : er worden in principe alleen embryo's 'uitgeselecteerd' die de genmutatie dragen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat, zoals de ervaring binnen de Maastrichtse Werkgroep PGD uitwijst, een aantal aanstaande ouders (met een risico van 50% op de ziekte van Huntington) een sterke voorkeur heeft voor 'non-disclosure' PGD boven een (herhaalde) prenatale exclusie-test. De centrale vraag is: kan in de praktijk van 'non-disclosure' PGD het recht om niet te weten effectief worden beschermd - en tegen welke prijs? Een cruciaal vereiste zal zijn

dat de mensen die betrokken zijn bij het laboratorium gescheiden opereren van de mensen die patiënten counsellen; de counselor mag de testuitslag niet kennen. Maar dan nog voorzie ik ingewikkelde probleemsituaties:

A. stel, men vindt bij de analyse géén embryo's met de aanleg voor HD. In dat geval kan, afhankelijk van het aantal onderzochte embryo's, de statistische kans op dragerschap van de ouder (met een a priori 50% risico op dragerschap) tot bijna 0% dalen. Men mag dit echter niet aan het paar vertellen, immers, dit zou een (indirecte) schending zijn van het recht om niet te weten van andere cliënten, die een dergelijke geruststellende mededeling niet ontvangen ('mij wordt na PGD geen goed nieuws gebracht, dus ik ben blijkbaar drager...') Stel, dit paar meldt zich na verloop van tijd voor een *tweede* IVF-PGD-behandeling (hetzij omdat de eerste behandeling niet heeft geleid tot de geboorte van een kind, hetzij omdat het paar, na het behaalde succes, nog een tweede kind wil). Wat nu? Moet men, wanneer het risico op dragerschap van de persoon 'at risk' bijna verwaarloosbaar is geworden, toch een tweede (derde, vierde, ...) IVF-PGD cyclus aanbieden, met alle risico's, belasting, en kosten vandien? Dit nadeel is, althans in theorie, voor een deel te ondervangen door af te spreken dat de persoon 'at risk' die niet-wil-weten (met zijn toestemming) tóch wordt getest op dragerschap, met dien verstande dat hij niet over de uitslag ervan wordt ingelicht ('*non-disclosure*' pre-symptomatische diagnostiek). De hulpverlener zou, indien de betrokkene geen drager blijkt te zijn, desgewenst toegang kunnen bieden tot IVF, maar heimelijk - zonder dat de hulpvrager dit mag weten - van (overbodige) PGD kunnen afzien. Deze variant vergroot in de praktijk mijns inziens het risico dat de hulpvrager toch, ondanks afspraken en voorzorgsmaatregelen, op de hoogte raakt van zijn genetische status. Afgezien hiervan, lost deze variant de problematiek van overbodige IVF-behandelingen niet op. De enige winst betreft de kosten verbonden aan PGD.

B. stel, er zijn geen embryo's beschikbaar voor de transfer (hetzij omdat alle onderzochte embryo's de mutatie dragen, hetzij om andere redenen, zoals 'IVF-failure'). De aanstaande ouders zouden daaruit - terecht of ten onrechte - kunnen afleiden dat bij de embryo's de mutatie is aangetroffen en dus: dat de 'at risk' persoon drager is. Mag (of moet) men dan, om ernstige ongerustheid te voorkómen, zijn toevlucht nemen tot een 'placebo-transfer'?

Ik heb geen afgerond oordeel over 'non-disclosure' PGD. Het zou mij echter niet verbazen als hier geldt: 'Das mag in der Theorie richtig sein, taugt aber nicht für die Praxis'.

5.2.6 Bijkomende bevindingen: additionele selectie?

Een onderbelicht thema in de ethische discussie over PGD betreft de zg bijkomende bevindingen. Het gaat hierbij globaal om twee typen informatie: enerzijds informatie over

kenmerken van het embryo die niets met gezondheid/ziekte te maken hebben - denk vooral aan het geslacht - en anderzijds informatie over afwijkingen die geen implicaties hebben voor de gezondheid van het (toekomstige) kind zelf, maar wel een risico kunnen vormen voor de gezondheid voor het nageslacht van dat kind - denk vooral aan dragerschap van recessief erfelijke ziekten. De vraag: 'wat te doen met dergelijke bevindingen?' kan ook in het kader van de reguliere prenatale diagnostiek aan de orde zijn, maar dringt zich bij PGD wellicht meer op de voorgrond.⁸⁷ Ik beperk mij in de onderhavige beschouwing tot de problematiek van het transferbeleid met betrekking tot embryo's die - drager zijn van een recessief erfelijke ziekte. (Voor de evaluatie van het gebruik van bijkomende informatie over het geslacht verwijs ik naar een rapport van de Beraadsgroep Gezondsethiek en Gezondheidsrecht van de Gezondheidsraad).⁸⁸

Geslachtsbepaling op medisch-genetische indicatie is tot nog toe de belangrijkste ratio van invasieve PGD (chromosoomonderzoek in het kader van PGS laat ik hier buiten beschouwing; zie paragraaf 5.2.8). Hierin komt verandering nu het voor steeds meer geslachtsgebonden ziekten mogelijk zal worden om in het kader van PGD, net als bij de reguliere prenatale diagnostiek, DNA-onderzoek naar gendefecten (mutatie-analyse) te verrichten. Dit betekent niet alleen dat geslachtsbepaling van embryo's ter voorkoming van de geboorte van jongens met een geslachtsgebonden ziekte steeds vaker obsoleet zal worden, het betekent bovendien dat PGD in een toenemend aantal gevallen óók een optie is voor paren met een verhoogd risico op een kind met een autosomaal (niet-geslachtsgebonden) erfelijke ziekte. Aan de praktijk ontleende voorbeelden zijn onder andere de ziekte van Tay Sachs, cystische fibrose (CF), en sikkelcel-ziekte.

Door mutatie-analyse kan informatie over dragerschap van recessief erfelijke ziekten beschikbaar komen (voor de goede orde: met 'dragerschap' doel ik in deze paragraaf steeds op dit type dragerschap). 'Drager-embryo's' zullen, zoals gezegd, uitgroeien tot kinderen die vrij zijn van de betreffende ziekte, maar die wel een verhoogde kans hebben om later zelf kinderen te krijgen met deze ziekte. (Bij sommige geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten, zoals het fragiele X-syndroom, kan ook de draagster *zelf* aangedaan zijn. Deze gevallen blijven hier buiten beschouwing). Draagt een vrouwelijke embryo een geslachtsgebonden mutatie, dan is het risico op ziekte voor het nageslacht van de toekomstige vrouw 25% (50% voor elke zoon). Bij dragerschap van een autosomaal recessief erfelijke mutatie is dit risico veel kleiner; alleen als de toekomstige partner drager is van een mutatie in hetzelfde gen kan het nageslacht de ziekte krijgen. Deze kans is, gezien de relatief lage incidentie van dragerschap, vrijwel altijd minder dan 1%.

Mag, of moet, men ook ('gezonde') embryo's die drager zijn 'uitselecteren'? Ik ga ervan uit dat bevolkingseugenetische argumenten pro (overwegingen met betrekking tot de kwaliteit van de 'gene pool') niet acceptabel zijn.⁸⁹ Het belangrijkste argument pro betreft het welbevinden van het toekomstige kind: door alleen niet-dragers terug te plaatsen voorkomt men dat het toekomstige kind zich geconfronteerd ziet met een moeilijke

beslissingsproblematiek inzake de voortplanting: 'mag/durf ik, gezien mijn dragerschap, kinderen te verwekken?'. Dit probleem is belastender naarmate het risico voor het nageslacht groter is, en zal naar alle waarschijnlijkheid vooral spelen bij draagsters van *geslachtsgebonden* ziekten.

Er zijn drie beleidsopties denkbaar. De *eerste* is dat men bij het transferbeleid geen rekening houdt met informatie over (dit type) dragerschap. Als reden voor dit beleid kan men onder andere aanvoeren dat het voordeel van het uitsélectioneren van dragers - 'zodoende bespaart men het kind een moeilijke beslissingsproblematiek' - betrekkelijk is, en in ieder geval niet opweegt tegen de (mogelijke) nadelen ervan: 'het voordeel is betrekkelijk, met name omdat iedereen drager is van enkele recessief erfelijke mutaties. Bezorgdheid van aanstaande ouders over dragerschap van het toekomstige kind vraagt dan ook om adequate counseling, opdat mensen de risico's verbonden aan dragerschap kunnen relativeren. Bedenk ook dat dragers van recessief erfelijke ziekten soms een gezondheidsvoordeel hebben, omdat zij beter beschermd zijn tegen bepaalde ziekten (het zg 'heterozygoten-voordeel'). Verder kan men nu niet inschatten in hoeverre dragerschap door het kind later als een probleem zal worden ervaren. Indien er nieuwe vormen van therapie voor de betreffende ziekte beschikbaar komen zullen de kaarten waarschijnlijk heel anders liggen dan nu. En worden dragers (door ze niet terug te plaatsen) niet gestigmatiseerd als asymptomatische zieken? En tenslotte: het niet terugplaatsen van *gezonde* drager-embryo's staat op gespannen voet met de beschermwaardigheid van het pre-embryo'.

De *tweede* beleidsoptie houdt in dat men dragers *niet* implanteert (om het toekomstige kind een dilemma te besparen). In reactie op de voorstanders van de eerste beleidsoptie zou men kunnen stellen: 'Natuurlijk, iedereen draagt enkele recessieve mutaties, maar als wij het doorgeven van een specifieke mutatie kunnen voorkómen is het verantwoord om dat ook te doen. Dit geldt zeker als het een geslachtsgebonden erfelijke mutatie betreft, omdat de draagster daarvan een groot risico heeft op gehandicapte kinderen. Wie hoopt op betere therapieën trekt misschien een te zware wissel op de toekomst. Tenslotte moet het vermeende heterozygoten-voordeel worden gerelativeerd; vooralsnog kan alléén van dragerschap van sikkelcelziekte en, zoals onlangs bleek, CF op goede gronden worden aangenomen dat het de drager voordeel kan bieden (een zekere bescherming tegen malaria respectievelijk tyfus)'.⁹⁰ Een probleem van deze tweede beleidsoptie is dat men onder omstandigheden een volgende IVF-behandeling zal moeten beginnen (met alle risico's en kosten vandien) terwijl er nog 'gezonde' (drager-)embryo's beschikbaar zijn voor de transfer.

De *derde* beleidsoptie behelst een tweetrapsraket: de arts plaatst bij de eerste transfer alleen niet-dragers terug ('pre-selectie') en, indien dit niet resulteert in een doorgaande zwangerschap, bij een volgende transfer (ook) dragers. Een argument voor dit beleid is het volgende: het ligt niet voor de hand om bewust dragers te implanteren als er óók niet-dragers beschikbaar zijn. In tegenstelling tot de tweede beleidsoptie voorkomt dit beleid het a priori uitsélectioneren van gezonde embryo's enkel en alleen omdat zij drager zijn (alle

pre-embryo's krijgen in beginsel een kans) alsmede het opstarten van een volgende IVF-behandeling terwijl er nog embryo's beschikbaar zijn voor de transfer.

Het probleem is complex. Er bestaat in ieder geval geen morele plicht om dragers niet terug te plaatsen. De vraag luidt of het moreel verantwoord kan zijn om desgewenst, als de aanstaande ouders dit, ondanks adequate counseling, (blijven) vragen, dragers niet - of: bij voorkeur niet - terug te plaatsen. Vooralsnog heb ik geen duidelijke beleidsvoorkeur. Ik denk dat het verschillende gewicht van de problematiek bij enerzijds autosomaal - en anderzijds geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten vraagt om - of minstens: ruimte laat voor - een gedifferentieerd beleid. Wat betreft dragerschap van autosomaal recessief erfelijke afwijkingen moet gekozen worden tussen de eerste en de derde beleidsoptie. Mij lijkt dat wensouders die dragers van autosomaal recessief erfelijke mutaties zouden afwijzen (de tweede optie) het recht op een nieuwe IVF-behandeling verspeelen. Bij dergelijke mutaties is immers de kans op een ernstige beslissingsproblematiek voor het toekomstige kind zeer gering. Ik kan mij daarom trouwens niet goed voorstellen dat aanstaande ouders in de praktijk voor de tweede optie zouden kiezen. Mocht dit in een enkel geval wel zo zijn, dan is dit reden voor een adequate counseling, gericht op acceptatie van het geringe risico.

Indien men de derde optie ('pre-selectie van niet-dragers') overweegt, zal men zich ook moeten buigen over de vraag wat te doen als men moet kiezen uit morfologisch-goede drager-embryo's enerzijds en morfologisch-minder-goede niet-dragers anderzijds: gaat een betere 'viability' te allen tijde vóór niet-dragerschap, of niet? Voorrang geven aan niet-dragers met een slechte morfologie, dus morfologisch-goede dragers invriezen voor een eventuele volgende transfer, impliceert dat de kans op succes per behandeling aanzienlijk daalt. Een aantal 'fraaie' embryo's zal er immers na ontdooiing veel minder fraai uitzien - en een lagere kans op implantatie hebben. Tegen deze achtergrond heeft de Werkgroep PGD van het azM als beleid aanvaard dat 'goede morfologie' voorrang heeft op niet-dragerschap. Op niet-dragerschap wordt dan ook pas in tweede instantie ge(pre-)selecteerd.

Wat hier ook van zij, in ieder geval moet de arts het transferbeleid met betrekking tot drager-embryo's voorafgaand aan PGD bespreken met het paar, zodat conflictsituaties zoveel mogelijk worden voorkómen.⁹¹

Bij dragerschap van geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten ligt de derde optie (pre-selectie) ongetwijfeld meer voor de hand dan bij dragerschap van autosomaal recessief erfelijke ziekten. Ik neigde in eerste instantie naar de opvatting dat in dit geval óók de tweede optie ('uitselecteren') verantwoord kan zijn. De ervaring in de kliniek wijst immers uit dat sommige vrouwen die draagster zijn van een geslachtsgebonden ziekte (bijvoorbeeld de spierziekte van Duchenne) door de rampspoed in hun familie dermate getraumatiseerd zijn dat zij dragerschap van hun eigen toekomstige dochter niet kunnen en willen aanvaarden (persoonlijke mededeling mw prof. I. Liebaers). Bij nader inzien vraag ik mij echter af of ik daarmee niet tegelijkertijd een volgende stap zou rechtvaardigen -

waarvan mij vooralsnog niet duidelijk is of die aanvaardbaar is of niet. Ik zal eerst, aan de hand van een niet-gefingeerde casus, die volgende stap belichten, deze voorzien van enkele ethische kanttekeningen, en vervolgens terugkoppelen naar de vraag of de tweede optie (in geval van geslachtsgebonden ziekten) inderdaad gerechtvaardigd is.

Het gaat om de volgende casus: een man lijdt aan hemofilie. Hij wil alleen zoons, omdat deze vrij zullen zijn van de mutatie, terwijl alle eventuele dochters draagster zullen zijn van hemofilie. Het betreffende paar vraagt om deze reden PGD (gericht op het selecteren van mannelijke embryo's). Is dit een aanvaardbare indicatie?

Al bijna twintig jaar gelden schreef Galjaard over dit soort praktijkvoorbeelden. De context was destijds, lang voor de introductie van PGD, de praktijk van prenatale diagnostiek: 'Uit een groot besef van verantwoordelijkheid tegenover de toekomstige generatie, maar met name tegenover de eigen dochter(s), vraagt een echtpaar om prenatale geslachtsbepaling en abortus indien de ongeborene een meisje zou blijken te zijn. De deskundige staat dan voor het probleem dat hij in zo'n situatie een zwangerschap zou afbreken terwijl de vrouwelijke draagster wel degelijk zelf gezond zou zijn geweest. Wie beslist? Zelf weet ik het 'echte antwoord' niet, maar ik heb in deze zeldzame situaties geprobeerd het betrokken echtpaar er van te overtuigen dat drager zijn van een genmutatie op zichzelf nooit een reden tot abortus kan zijn omdat ieder van ons drager is. Wat betreft de speciale situatie van hemofilie heb ik als argument aangevoerd dat de behandeling in de toekomst zeker nog beter zal zijn dan nu. Tot nu toe hebben alle echtparen zich door deze informatie laten overtuigen. Indien dit niet het geval zou zijn weet ik niet of de deskundige het recht heeft een prenataal onderzoek en eventuele abortus te weigeren'.⁹² Inmiddels heeft de beroepsgroep bepaald dat in dit soort situaties geen indicatie bestaat voor prenatale diagnostiek.⁹³ Wat dan te denken van de genoemde casus?

Variërend op de genoemde vraag van Galjaard is mijns inziens de primaire ethische vraag niet: 'heeft de hulpverlener het recht PGD in dit geval te weigeren?', maar: 'Kan het moreel verantwoord zijn toegang te verschaffen tot PGD, of is dat onaanvaardbaar?' Zoals gezegd, alle dochters zullen gezonde draagsters zijn. Men kan dan ook (conform de dominante filosofie) stellen dat er geen medische reden is voor sexe-selectie, en dus geen indicatie voor PGD. Maar is deze redenering niet te kort door de bocht? De onderhavige casus compliceert de ethische discussie over sexe-selectie in zoverre hij aantoonst, of minstens suggereert, dat het gangbare onderscheid tussen medische en niet-medische redenen voor sexe-selectie ontoereikend is - 'tertium datur'. Ik zou in dit geval van een 'gemengde' reden voor sexe-selectie willen spreken; de reden is enerzijds te beschouwen als niet-medisch (de eventuele toekomstige draagster is gezond), maar anderzijds als medisch - het verzoek komt immers voort uit bezorgdheid van de aanstaande ouders met betrekking tot de belasting voor hun toekomstige dochter die samenhangt met grote gezondheidsrisico's voor de 'derde generatie'. Moet men nu in alle gevallen het niet-medisch karakter van dit verzoek om sexe-selectie zwaarder laten wegen? Zijn de

overeenkomsten tussen enerzijds sexe-selectie om 'gemengde' redenen en anderzijds sexe-selectie om (volstrekt-)niet-medische redenen groter dan verschillen, of andersom?

Een adequate evaluatie en stellingname vergt dat de casus wordt besproken in samenhang met vergelijkbare casuïstiek in de context van de reguliere prenatale diagnostiek. Ik zie dan verschillende opties:

a. men houdt vast aan een strikte interpretatie van de (officiële) doelstelling van prenataal onderzoek: dit mag uitsluitend dienen om gegevens te vergaren betreffende de gezondheid van en gezondheidsrisico's voor het betreffende toekomstige kind. Sexe-selectie om 'gemengde' redenen is dan niet aanvaardbaar - of dit nu vóór of tijdens de zwangerschap zou plaatsvinden is van geen belang;

b. men nuanceert de doelstelling van prenatale diagnostiek: de *primaire* doelstelling is de zojuist genoemde. Echter, aanstaande ouders kunnen zich soms ernstige zorgen maken om genetische afwijkingen (in casu dragerschap van geslachtsgebonden ziekten) die geen gezondheidsrisico vormen voor hun eigen toekomstige dochter, maar wel voor de eventuele kinderen van hun dochter. Geslachtsbepaling om gemengde redenen kan derhalve als uitzondering op de regel worden aanvaard, of dit nu voor of tijdens de zwangerschap plaats vindt is van geen belang;

c. men 'temporiseert' de genoemde nuancering: de genoemde uitzondering op de regel kan in een individueel geval aanvaardbaar zijn, afhankelijk van de 'timing'. Sexe-selectie om gemengde redenen middels een abortus staat op gespannen voet met de waarde van de foetus - de reden is niet ernstig genoeg om het doden van een foetus te kunnen rechtvaardigen. Een dergelijke selectie kan echter wel aanvaardbaar zijn in het kader van PGD, gezien de geringe(re) waarde/beschermwaardigheid van het prille embryo. Zo gezien illustreert deze casus de relevantie van de eerder opgeworpen vraag of de indicaties voor PGD wellicht iets ruimer mogen zijn dan de (gangbare) indicaties voor de reguliere prenatale diagnostiek.

Terug naar de eerder genoemde tweede optie met betrekking tot de mogelijkheid van additionele selectie op niet-dragerschap: hoe verhoudt deze zich vanuit ethisch oogpunt tot de hier gepresenteerde casus? Kan, als bij wijze van additionele selectie het uitsélectioneren van (vrouwelijke) embryo's die drager zijn van een geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekte soms te verantwoorden is, selectie op niet-dragerschap van dergelijke ziekten op zich een aanvaardbare indicatie zijn voor PGD? Als men het eerste rechtvaardigt, heeft men dan nog argumenten in handen om het laatste af te wijzen? En andersom: als het laatste moreel dubieus (of zelfs onverantwoord) is, moet men dan niet, om redenen van consistentie, ook de bedoelde additionele selectie ter discussie stellen (of afwijzen)? Men zou kunnen redeneren dat er een doorslaggevend moreel relevant verschil is tussen beide situaties: 'In het eerste geval is de indicatie voor PGD strikt medisch (het voorkómen van de geboorte van aangedane zoons). Het uitsélectioneren van vrouwelijke embryo's die draagster zijn van de betreffende geslachtsgebonden ziekte is slechts een 'bij-zaak' - het is niet 'the point of the procedure', maar wordt meegenomen in een procedure die op

medische indicatie wordt gestart. In het laatste geval (de hemofilie-casus) wordt het 'uitselecteren' van gezonde embryo's die drager zijn echter hoofdzaak'. Ik betwijfel of deze redenering hout snijdt. Kiest men in de eerste situatie voor het uitselecteren van vrouwelijke embryo's die drager zijn van een geslachtsgebonden ziekte, dan wordt immers onder omstandigheden een volgende 'IVF-PGD' procedure gestart terwijl ingevroren gezonde drager-embryo's beschikbaar zijn voor de transfer. Kan men dan wel volhouden dat (ook) de tweede IVF-PGD procedure plaatsvindt op medische indicatie (om de geboorte van een aangedane zoon te voorkómen)? Dit doel kan toch worden bereikt door de ingevroren embryo's te ontdooien en in de baarmoeder te plaatsen? Als men hier van af ziet, en een tweede 'IVF-PGD' behandeling start, geeft dit, als ik het goed zie, aan dat wat eerder 'bij-zaak' was, nu hoofdzaak is: het voorkómen van meisjes die draagster zijn van een geslachtsgebonden ziekte. Zo gezien, is er (althans op dit punt) geen doorslaggevend ethisch verschil tussen de genoemde additionele selectie enerzijds en het accepteren van sexe-selectie 'om gemengde redenen' als indicatie voor PGD anderzijds. Omdat ik twijfel over de vraag of dit laatste verantwoord is, schort ik, om redenen van consistentie, ook mijn oordeel over het eerste op.

5.2.7 Autonomie of heteronomie: ICSI als casus

In de ethiek van de reguliere prenatale diagnostiek staat de norm 'respect voor de autonomie van de vrouw (of het paar)' centraal. Dit betekent ten eerste dat aanstaande ouders (met een indicatie) in vrijheid - zonder druk door de arts - moeten kunnen beslissen of zij gebruik maken van prenatale diagnostiek. En ten tweede: in geval van een ongunstige uitslag moeten de aanstaande ouders in vrijheid kunnen beslissen welke consequentie zij hieraan verbinden: wel of geen abortus?

Analoog redenerend zou deze norm, vertaald naar de PGD-situatie, betekenen a) dat artsen ten overstaan van aanstaande ouders 'at risk' niet aansturen op PGD, en b) dat de keuze 'wel of geen transfer?' te allen tijde aan het paar of de vrouw toekomt. Welnu, dit blijkt in de praktijk niet altijd het geval te zijn. Is hier sprake van een laakbare deviatie, of van verantwoorde hulpverlening? Ik licht deze problematiek toe aan de hand van een casus: het verzoek om ICSI door een paar waarvan de man behept is met congenitale bilaterale afwezigheid van de vasa deferentia (CBAVD). Ik ben mij er van bewust dat deze casus momenteel, vanwege het ten onzent geldende moratorium voor MESA (microchirurgische epididymaire sperma aspiratie, een ICSI-variant waarbij langs chirurgische weg uit de bijbal zaadcellen worden opgezogen), in ons land niet aan de orde is.⁹⁴ Ik gebruik toch deze casus vanwege zijn heuristische waarde. Bovendien bestaat de verwachting dat het moratorium voor MESA niet eeuwig zal duren.⁹⁵

Mannen met CBAVD hebben een indicatie voor ICSI (MESA). Meestal zijn deze mannen

drager van een mutatie in het cystische fibrose (CF)-gen. Regelmatig lijdt de (homozygote) man aan een milde vorm van CF. Is ook de partner drager van een CF-mutatie (de kans daarop is ongeveer 3%) dan is er een kans van 25% of 50% op een kind met CF.

Vrij algemeen is geaccepteerd, dat de beschikbaarheid van erfelijkheidsvoorlichting en het aanbieden van genetisch onderzoek voorwaarde is voor ICSI. Bij nader inzien blijkt de consensus slechts partieel; er bestaat verschil van mening over het doel van het genetisch onderzoek. Dit heeft potentieel grote gevolgen voor de toegang tot ICSI.

Het aanbod van genetisch onderzoek naar (dragerschap van) CF kan twee doeleinden hebben. Ten eerste kan het de aanstaande ouders in staat stellen tot het nemen van een geïnformeerde beslissing wat betreft de voortplanting. Mocht blijken dat zij een verhoogd genetisch risico hebben op het krijgen van een gehandicapt kind, dan kunnen zij desgewenst dit risico vermijden.⁹⁶ Ten tweede kan het onderzoek de behandelend arts in staat stellen tot het nemen van zijn *eigen verantwoordelijkheid* om ernstige schade voor het mede door zijn hulp te verwekken kind te voorkómen. Deze doelen kunnen soms botsen.

Zo achten bijvoorbeeld de ICSI-pioniers in Brussel een voorafgaande test op CF-dragerschap van de man met CBAVD onontbeerlijk.⁹⁷ Is hij drager (of CF-patiënt) dan wordt de partner getest. Zijn beiden drager, dan vindt ICSI plaats op *voorwaarde* dat het paar opteert voor PGD (ofwel voornemens is prenatale diagnostiek te laten verrichten). Draagt het embryo een CF-mutatie van de moeder dan wordt het niet teruggeplaatst - ook niet als er bij het embryo géén CF-mutatie van de vader wordt gevonden. De reden voor dit beleid is dat mannen met CBAVD drager kunnen zijn van een *tweede*, zeldzame, nog niet opgehelderde, mutatie in het CF-gen. Zou het embryo deze onbekende mutatie erven plus de CF-mutatie van de moeder dan kan het kind CF krijgen.

Met betrekking tot dit beleid rijzen enkele vragen. Ten *eerste*: hoewel wij er veilig van uit mogen gaan dat vele paren 'at risk' - indien adequaat en tijdig geïnformeerd en gecounseld - graag gebruik zullen maken van de optie van erfelijkheidsonderzoek, kan het zojuist geschetste beleid een drang inhouden tot het ondergaan van onderzoek op dragerschap van CF, ook, in tweede instantie, bij de partner, en, afhankelijk van de uitkomst daarvan, tot PGD (of prenatale diagnostiek). Het aanbod van erfelijkheidsdiagnostiek is in dit geval, gezien de sanctie die op weigeren staat (namelijk geen behandeling), immers niet vrijblijvend - het is een 'coercive offer', een 'offer you can not refuse'.

Volgens sommigen is dit een ongerechtvaardigde inbreuk op het beginsel van respect voor autonomie. Ten eerste vinden zij dat een 'dwingend' aanbod op gespannen voet staat met de gangbare ethiek van de erfelijkheidsvoorlichting, meer in het bijzonder met het beginsel van de niet-directiviteit.⁹⁸ Dit beginsel eist dat de arts de waarden en preferenties van zijn patiënten respecteert, en onvoorwaardelijk steun biedt, wat zij ook mogen kiezen. Het 'dwingend' aanbod van erfelijkheidsonderzoek betekent volgens de critici bovendien een onaanvaardbare inbreuk op het recht op voortplanting.

Deze bezwaren acht ik niet overtuigend. In brede kring is aanvaard dat een arts die zich bezig houdt met 'assisted reproductive technologies' (ART) de verantwoordelijkheid heeft

om in geval van ernstige risico's voor het welbevinden van het toekomstige kind van hulp bij voortplanting af te zien. Wat betreft de operationalisering van deze verantwoordelijkheid bestaat geen consensus. Dit neemt niet weg dat het in brede kring aanvaardbaar wordt geacht van patiënten die opteren voor bijvoorbeeld IVF of ICSI te vragen dat zij zich op HIV laten testen, zeker als er sprake is van een verhoogde kans op HIV-seropositiviteit (zie hoofdstuk 1). Welnu, indien het aanvaardbaar is dat artsen (met een beroep op de belangen van het toekomstige kind) het ondergaan van de HIV-test als voorwaarde hanteren bij de toegang tot ART kan onder omstandigheden ook *dragerschapsonderzoek* van de aanstaande ouders als voorwaarde worden gehanteerd. Wie dit beleid verwerpt als strijdig met het recht op voortplanting interpreteert dit vrijheidsrecht (of negatief claimrecht) ten onrechte als een positief claimrecht.

De eigenlijke vraag lijkt mij dan ook niet *of* een 'dwingend' aanbod van genetisch onderzoek en het weigeren van - of slechts voorwaardelijk verlenen van - hulp bij voortplanting aan paren met een hoog genetisch risico aanvaardbaar is, maar *wanneer* dit beleid aanvaardbaar (of zelfs aangewezen) is, met name welke criteria daarbij mogen of moeten worden gebruikt. Ik kan hier slechts kort ingaan op deze even nijpende als complexe vraag.

Belangrijke elementen van 'verantwoordelijkheid inzake de voortplanting' ('reproductive responsibility') zijn onder andere de *grootte van het risico* dat een kind wordt verwekt met een aandoening of handicap, en de *ernst* van de betreffende aandoening of handicap.⁹⁹ In het algemeen kan men verdedigen dat het op de wereld zetten van een kind moeilijker moreel te rechtvaardigen is naarmate de ernst en waarschijnlijkheid van lijden voor het kind groter zullen zijn. Hoewel dit uitgangspunt vermoedelijk in brede kring wordt onderschreven zal het, indien toegepast op individuele gevallen, regelmatig niet leiden tot een eensluidend standpunt; niet alleen is een bepaalde mate van te verwachten lijden voor de een excessief terwijl het voor een ander aanvaardbaar zal zijn, bovendien zal de grootte van een bepaald risico voor de een 'moreel prohibitief' zijn, terwijl een ander het aanvaardbaar acht het risico te nemen.

Ten behoeve van de te voeren discussie over het onderhavige probleem is het nuttig onderscheid te maken tussen situaties waarin een 'dwingend' aanbod van genetisch onderzoek en/of het niet - of slechts voorwaardelijk - verlenen van toegang tot hulp bij voortplanting

A) niet verantwoord is

B) in beginsel verantwoord is, ter beoordeling aan de individuele hulpverlener ('facultatief')

C) 'verplicht' onderdeel van 'good clinical practice' zou moeten zijn.

Situaties zoals bedoeld sub B doen zich mijns inziens voor wanneer infertiele paren/personen een (aanzienlijk) verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een ernstige ziekte of afwijking. De hulpverlener moet dan zelf (kunnen) beslissen of hij preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek als voorwaarde stelt, en, indien een erfelijke afwijking wordt

aangetoond, of, en zo ja, onder welke voorwaarden, hij het verantwoord acht hulp bij voortplanting te verlenen. Een voorbeeld is een 'dwingend' aanbod van pre-conceptioneel onderzoek aan mannen met een extreem slechte zaadkwaliteit; de kans op dragerschap van structurele chromosoomafwijkingen is dan aanzienlijk verhoogd.

Valt ook het genoemde Brusselse beleid in deze categorie? De kans dat een kind met CF wordt geboren als men in geval van CBAVD dragerschapsonderzoek op CF als voorwaarde voor ICSI zou laten vallen is *kleiner dan 1%*. Rechtvaardigt dit geringe risico een 'coercive offer' van pre-conceptioneel dragerschapsonderzoek? Een alternatief zou zijn dat men het betreffende paar informeert over dit genetische risico, en de test *vrijblijvend* aanbiedt - dus: het ondergaan van de test geheel overlaat aan het paar. Wat hier ook van zij, als uit pre-conceptioneel onderzoek blijkt dat er sprake is van een sterk verhoogde kans op het krijgen van een kind met CF (of een andere ernstige ziekte), kan het verantwoord zijn dat de arts weigert hulp bij voortplanting te bieden - ofwel slechts hulp biedt indien het paar opteert voor PGD of prenatale diagnostiek.

Mijn *conclusie* luidt dat als algemene regel geldt - net als bij prenatale diagnostiek - dat de arts geen druk mag uitoefenen om te kiezen voor PGD. Echter, in de context van hulp bij voortplanting hoeft het aanbod van PGD niet per se vrijblijvend te zijn. Echter, om te voorkomen dat de verantwoordelijkheid van de arts ontaardt in een dubieus 'preventief perfectionisme', en leidt tot een disproportionele inperking van de vrije toegang tot hulp bij voortplanting (voor mensen met een indicatie), is een nadere discussie terzake van belang.

Ik kom hiermee aan het *tweede* punt: wie heeft na PGD de bevoegdheid te beslissen inzake de transfer? Natuurlijk mag een arts nooit embryo's implanteren als de vrouw dat niet wil (zie paragraaf 5.2.2). De vraag is echter of de arts te allen tijde embryo's moet implanteren als de vrouw dat wil - ook indien haar embryo's (een grote kans op) een afwijking hebben. Sommige auteurs lijken iedere niet door het paar gewenste ('gemachtigde') selectie te veroordelen als een ongerechtvaardigde 'onteigening'. Zo stelt Dunstan: 'Given an adverse prognosis from the biopsy, the choice, whether to have the embryo replaced or not, must ly with the potential mother. The doctor owes her a duty of sufficient, accurate information, clearly given and with the time and help for assimilation, to enable her to make that choice'.¹⁰⁰ Een gedeeltelijke verschuiving van de 'locus of decision making' na PGD lijkt mij echter onvermijdelijk gezien de eigen verantwoordelijkheid van de voortplantingsarts om ernstig leed te voorkómen. Zo hoort het bijvoorbeeld tot de professionele standaard dat men tripronucleaire zygoten niet in de baarmoeder plaatst. Ook hier rijst echter onmiddellijk de vraag naar de reikwijdte van deze verantwoordelijkheid: hoe ver mag de arts gaan met de 'eigenhandige' selectie van embryo's? Wat zijn de criteria die hij daarbij mag hanteren? Het Brusselse transferbeleid ten aanzien van embryo's die 'at risk' zijn voor CF laat zien dat over de criteria te twisten valt. Zoals gezegd, worden embryo's die van de moeder een CF-mutatie erven *nooit* teruggeplaatst -

ook niet als men bij het embryo géén CF-mutatie van vaderlijke komaf kan aantonen. De vader zou immers een 'compound heterozygote' voor CF kunnen zijn (drager van twee verschillende mutaties). Het is goed denkbaar dat zich op dit punt conflicten kunnen voordoen tussen enerzijds het behandelend team dat geheel 'op safe' wil spelen en anderzijds het paar dat bereid is om iets meer risico te nemen - alleen al omdat 'safety first' kan betekenen dat er geen of te weinig embryo's over blijven voor de transfer. Het paar kan zich daarbij beroepen op het feit dat het risico dat de man nog een tweede, onopgemerkte, mutatie in het CF-gen draagt, die kan resulteren in een min of meer ernstige vorm van CF bij het toekomstige kind, klein is. (persoonlijke mededeling mw dr. M. Bonduelle)

Het is duidelijk dat hulpverleners in voorkomende gevallen tot uiteenlopende conclusies kunnen komen inzake het wel of niet terugplaatsen van 'risico-embryo's'. Er bestaat immers geen alomvattende, objectieve meetlat om te bepalen welke risico's nog net wel en welke net niet meer acceptabel zijn. Ter illustratie wijs ik op een casus waarbij PGD slechts gedeeltelijk informatief was. Het betrof een gesteriliseerde vrouw, die draagster was van hemofilie A (een geslachtsgebonden ziekte). Een biopsie bij haar zeven embryo's resulteerde in slechts vijf gevallen in een informatieve uitslag: deze embryo's bleken helaas allemaal mannelijk. Omdat de vrouw niet meer op natuurlijke wijze zwanger kon worden (vanwege de eerdere sterilisatie), vroeg zij om een transfer van de resterende twee embryo's met onbekend geslacht. Deze embryo's werden in haar baarmoeder geplaatst ('against our advice', zo berichten de hulpverleners), waaruit een zwangerschap resulteerde. Prenatale diagnostiek toonde aan dat het om een aangedaan jongetje ging. De vrouw droeg de zwangerschap uit.¹⁰¹

Mijn conclusie is drieledig. Ten eerste is de vrijheid van het paar om zelf consequenties te verbinden aan de uitslag van PGD geclausuleerd. Ten tweede is een nadere discussie van belang over de operationalisering van de verantwoordelijkheid van de arts inzake het transferbeleid; al heeft de voortplantingsarts een eigen verantwoordelijkheid wat betreft het afwegen van de risico's voor het nageslacht, de criteria die hij daarbij hanteert mogen niet door de betrokken artsen alleen worden vastgesteld (vergelijk paragraaf 5.2.8). Ten derde: de beslissingsbevoegdheid wat betreft de transfer van onderzochte embryo's dient in het kader van de informed consent procedure expliciet aan de orde te komen (vergelijk paragraaf 5.2.6). Het bezwaar van de Duitse genetica Schroeder-Kurth tegen PGD, namelijk dat het leidt tot een heimelijke selectie van embryo's door de arts - eventueel 'met de beste (paternalistische) bedoelingen', namelijk om het paar niet te belasten met moeilijke afwegingen - wordt alleen door openheid voorafgaand aan PGD ontkracht.¹⁰²

De paradox van de erfelijke onvruchtbaarheid

Bij onvruchtbare mannen ontbreekt soms een stukje van het Y-chromosoom. Men spreekt hier van een Yq-deletie. Hoewel nog niet echt bewezen, gaan deskundigen ervan uit dat een dergelijke (micro-)deletie mannelijke onvruchtbaarheid kan veroorzaken.¹⁰³ Omdat

het Y-chromosoom wordt doorgegeven aan eventuele zoons, kan een ICSI behandeling in dit geval betekenen dat de in-/subfertiliteit van de patiënt aan het nageslacht wordt doorgegeven - de paradox van de erfelijke infertiliteit. Wat nu te denken van dit risico op het doorgeven van onvruchtbaarheid aan toekomstige zoons?

Het spreekt vanzelf dat paren die opteren voor ICSI worden geïnformeerd over dit risico. Voorzover geïndiceerd kan preconceptioneel DNA-onderzoek van de in-/subfertiële man naar dragerschap van een Yq-deletie worden aangeboden. (Er bestaat onder artsen in ons land geen consensus op dit punt). Ter discussie staat vooral de eventuele verantwoordelijkheid van de arts om het doorgeven van mannelijke infertiliteit te voorkómen.

In de literatuur wordt deze verantwoordelijkheid regelmatig gezien als onderdeel van 'good clinical practice'.¹⁰⁴ Men zou twee argumenten kunnen aanvoeren ter rechtvaardiging van dit beleid. Ten eerste: 'infertiliteit is een ernstige handicap voor de toekomstige man, en moet dus worden voorkómen'. Ik betwijfel of dit argument hout snijdt. Onvruchtbaarheid is niet een dermate ernstige handicap dat aanstaande ouders hun nageslacht daarvoor per se moeten behoeden. Bovendien kunnen toekomstige onvruchtbare zoons te zijner tijd desgewenst zelf kiezen voor ICSI ('er is iets aan te doen').¹⁰⁵ Bij dit laatste moet men overigens wel bedenken dat de 'take home baby rate' van ICSI beperkt is. Succes is dus niet verzekerd, al zijn waarschijnlijk in de toekomst de mogelijkheden tot behandeling van mannelijke infertiliteit verder verbeterd. Punt van zorg is wellicht dat een 'transgenerationele' toepassing van ICSI een verhoogd gezondheidsrisico met zich kan meebrengen voor toekomstige ICSI-kinderen. Dierexperimenteel onderzoek kan hierover wellicht meer duidelijkheid verschaffen.¹⁰⁶ Een tweede argument luidt dat het doorgeven van onvruchtbaarheid leidt tot een toenemende medicalisering van de voortplanting. Mijns inziens is dit 'technologie-kritisch' sentiment geen goede reden om de kindervens van paren die opteren voor ICSI te frustreren.

Tegen deze achtergrond is een eventuele weigering om een paar toegang te verschaffen tot ICSI wanneer bij de man dragerschap van een Yq-deletie is vastgesteld problematisch. De verantwoordelijkheid van de arts om rekening te houden met de belangen van het nageslacht mag, zoals reeds opgemerkt, niet ontaarden in een preventief perfectionisme. Voor zover bekend, ziet geen enkel centrum in ons land erfelijke infertiliteit als exclusie-criterium voor ICSI. Artsen laten de keuze terecht over aan het betreffende paar.¹⁰⁷

Zelfs indien men de opvatting huldigt dat 'ICSI-artsen' (en toekomstige ouders) de verantwoordelijkheid hebben om het doorgeven van mannelijke infertiliteit te voorkómen, dan volgt daaruit nog niet dat erfelijke onvruchtbaarheid als exclusiecriteria zou moeten gelden bij de toegang tot ICSI. Men zou immers kunnen kiezen voor sexe-selectie. Een eerste optie is *preconceptionele* sexe-selectie, door de selectieve bevruchting met een zaadcel met een X-chromosoom. De tweede mogelijkheid is *postconceptionele* sexe-selectie, middels PGD, gericht op de selectieve implantatie van alleen vrouwelijke embryo's. (Deze methoden kunnen complementair zijn; indien de eerste methode onvoldoende betrouwbaar is, valt te overwegen de tweede methode voor alle zekerheid toe te voegen).

Kan sexe-selectie hier moreel aanvaardbaar zijn? Deze casus vergt om te beginnen een nadere bezinning op het schijnbaar scherpe conceptuele onderscheid tussen medische en niet-medische redenen voor sexe-selectie. Is infertiliteit een ziekte, of althans een handicap, of niet? Mijns inziens moet infertiliteit als een handicap worden beschouwd, zodat men zou kunnen spreken van een medische reden voor sexe-selectie. De vraag is vervolgens of er sprake zou zijn van een aanvaardbare medische indicatie voor sexe-selectie. De discussie over sexe-selectie is veelal zo gefocust op sexe-selectie om niet-medische redenen dat gemakkelijk de indruk ontstaat dat sexe-selectie bij voorbaat aanvaardbaar is als er sprake is van een medische reden. De onderhavige casus illustreert mijns inziens dat dit nadere discussie behoeft: is het risico op infertiliteit voor het nageslacht 'ernstig genoeg' om sexe-selectie te kunnen rechtvaardigen? Tegen *preconceptionele* sexe-selectie teneinde het verwekken van een infertiele zoon te voorkómen bestaat geen principieel bezwaar. De meest effectieve methode is momenteel de zogenaamde 'flow sorting'.¹⁰⁸ Deze methode om zaadcellen te scheiden is gebaseerd op het verschil in DNA-inhoud dat tussen X- en Y-dragende zaadcellen bestaat. Van meet af aan is gewezen op de mogelijke gezondheidsrisico's van deze techniek voor het nageslacht. Nadat eerst, met goede resultaten, dierexperimenteel onderzoek is verricht, is de techniek in het buitenland op kleine schaal in de kliniek toegepast. Dit heeft inmiddels geleid tot de geboorte van enkele gezonde dochters.¹⁰⁹ Omdat over de veiligheid nog steeds zorgen bestaan, nemen deskundigen in ons land vooralsnog een terughoudend standpunt in.

Wat te denken van (*postconceptionele*) PGD om de geboorte van infertiele jongens te voorkómen - hetzij als alternatief voor 'flow sorting', hetzij complementair? Ik raak hier opnieuw aan de discussie over de indicaties voor (*postconceptionele*) PGD in relatie tot de indicaties voor de reguliere prenatale diagnostiek. Het verschil met de vorige controversiële casus (PGD gericht op sexe-selectie om 'gemengde' redenen) is dat die casus op gespannen voet staat met het algemeen erkende object van prenatale diagnostiek (de 'eerste toets'), namelijk eventuele aandoeningen van de vrucht of gezondheidsrisico's voor het toekomstige kind. De onderhavige casus is, op zijn beurt, vooral controversieel in het licht van de genoemde tweede toets: is de ziekte of afwijking, in dit geval infertiliteit, 'ernstig genoeg'? Er is geen officiële beroepsethische regel die prenatale geslachtsbepaling enkel en alleen met het oog op het voorkómen van de geboorte van een onvruchtbare zoon verbiedt of ontraadt. Dit neemt niet weg dat er ook onder genetic counselors de nodige aarzeling bestaat bij (om niet te zeggen weerstand tegen) een dergelijke toepassing. Zou embryo-selectie, in het licht van de geringere beschermwaardigheid van het prille embryo, wel - of 'eerder' - aanvaardbaar kunnen zijn? Ik neig persoonlijk naar een bevestigend antwoord; al is infertiliteit vanuit medisch oogpunt een relatief gering probleem ('er valt toch best mee te leven?'), voor betrokkenen is deze handicap allerm minst triviaal. Het is dan ook invoelbaar dat sommige aanstaande ouders het doorgeven van infertiliteit willen voorkómen. Zolang de technieken voor *preconceptionele* sexe-selectie onvoldoende betrouwbaar zijn en/of mogelijk grotere gezondheidsrisico's voor het

toekomstige kind inhouden dan postconceptionele sexe-selectie, lijkt embryo-selectie een verdedigbaar alternatief.

5.2.8 Screening op aneuploidie?

Zoals reeds opgemerkt vindt in het kader van de reguliere IVF routinematig screening van zygoten en embryo's plaats. Denk aan onderzoek op morfologie en delingssnelheid, en aan onderzoek naar het aantal pronucleï. De primaire rechtvaardiging daarvan is gelegen in het selecteren van de meest levensvatbare embryo's, gericht op het verhogen van de 'take home baby rate' van IVF, al spelen, zeker bij de screening op pronucleï, ook andere overwegingen een rol, waaronder preventie van de geboorte van kinderen met zeer ernstige (letale) chromosomale afwijkingen. Deze screening staat niet ter discussie. Sterker nog: Pre-implantatie screening op het juiste aantal pronucleï geldt terecht als 'good clinical practice' - niet deze screening behoeft een morele rechtvaardiging, maar het afzien ervan.¹¹⁰

De laatste tijd bestaat in de vakliteratuur een toenemende belangstelling voor additionele vormen van preimplantatie genetische screening (PGS). Ik denk hierbij vooral aan (invasieve) screening op aneuploidie. Het idee om in het kader van IVF routinematig op aneuploidie te screenen is niet nieuw. Dit idee werd al in de jaren tachtig geopperd, zowel door individuele onderzoekers, zoals Soupart, als door gezaghebbende instanties, zoals de Britse 'Interim Licensing Authority', voorloper van de 'Human Fertilisation and Embryology Authority' (HFEA).¹¹¹ Het primaire doel van een dergelijke screening is, volgens de ILA, de 'verbetering van IVF-therapie'. Chromosoomafwijkingen zijn niet alleen een belangrijke oorzaak van het grote aantal miskramen bij zwangerschappen die op een 'natuurlijke' manier zijn ontstaan, maar ook van de betrekkelijk geringe successans van IVF ('IVF failure'). Dit 'justifies further research to develop simple methods for diagnosing those chromosomally normal pre-embryos which are likely to develop after IVF. If only these normal pre-embryos were to be placed in the women's uterus there should be a dramatic increase in the likelihood of starting a succesful pregnancy'.¹¹² Tegen deze achtergrond stelde onder andere de Franse onderzoekster Plachot dat screening op aneuploidie in het kader van de reguliere IVF moet worden beschouwd als 'the challenge of the nineties'.¹¹³

In de afgelopen jaren is de belangstelling voor deze screening in kringen van IVF-artsen en onderzoekers toegenomen - al zijn de technische mogelijkheden voorsnog zeer beperkt. De aandacht gaat daarbij vooral uit naar oudere IVF-patiënten.¹¹⁴ De verklaring hiervoor is onder andere dat een aantal studies heeft laten zien dat veel IVF-embryo's chromosomaal afwijkend zijn (de gemelde percentages variëren van 16-53%¹¹⁵), en dat testen beschikbaar zijn gekomen die bruikbaar zijn voor screening op (bepaalde vormen van) aneuploidie, met name FISH. Aanvankelijk waren vele deskundigen sceptisch over

de bevindingen van de bedoelde studies. Vermoed werd dat de hoge incidentie van chromosomale afwijkingen het gevolg was van de gebruikte test (FISH). Dit 'FISH artifact argument' is volgens de deskundigen achterhaald.¹¹⁶

Terwijl de primaire reden voor deze screening de verbetering van de succeskans van IVF per transfer betreft, spelen additionele redenen een rol. Zo zou de vrouw kunnen afzien van het reguliere prenatale chromosoomonderzoek (of althans de kans dat bij die diagnostiek een afwijking wordt gevonden kunnen verkleinen): 'Currently, women >35 years old are encouraged to undergo prenatal screening by amniocentesis or chorionic villus sampling. These invasive procedures are associated with 0.5-1% pregnancy loss. Therefore, it is not uncommon that infertile women are reluctant to jeopardize their 'precious' conception by invasive prenatal screening, and risk the birth of an affected child. In addition, couples with moral or religious objections to pregnancy terminations also avoid prenatal screening'.¹¹⁷ Een ander argument pro PGS op aneuploidie voor oudere IVF-patiënten betreft het voorkómen van meerlingzwangerschappen (met name drielingzwangerschappen); indien men chromosomaal-normale embryo's zou kunnen selecteren, met een grote kans op implantatie, zou men zich ook bij oudere IVF-patiënten kunnen beperken tot het terugplaatsen van niet meer dan twee embryo's tegelijk, zonder de kans op zwangerschap dramatisch te verkleinen (zie hoofdstuk 4). PGS kan ook de problemen die samenhangen met prenatale diagnostiek in geval van een meerlingzwangerschap en met een eventuele selectieve reductie van de meerlingzwangerschap voorkómen (bedenk dat de kans dat een van beide foetussen een chromosomale afwijking heeft bij oudere vrouwen ongeveer 2% bedraagt).

Vooralsnog is deze screening omgeven met een aantal beperkingen en onzekerheden, waaronder de volgende:¹¹⁸

- Om te beginnen zal men zich om technische redenen (minstens voorlopig) moeten beperken tot onderzoek van slechts enkele chromosomen (-paren); indien men test op de chromosomen 13, 18, 21, X en Y dan kan men naar schatting 95% van de numerieke geslachtschromosomale afwijkingen die bij levendgeborenen worden aangetroffen identificeren;
- Over de optimale 'timing' bestaat verschil van mening. Een *eerste* mogelijkheid is onderzoek van een of meer blastomeren van het embryo. Een probleem van deze strategie is dat veel embryo's mozaïcismen vertonen, dat wil zeggen dat er twee of meer verschillende cellijnen aanwezig zijn, ieder met een eigen chromosomenpatroon. Als bijvoorbeeld het X chromosoom zich bij de eerste celdeling abnormaal over de beide dochtercellen verdeelt, zullen twee chromosoompatronen aanwezig zijn, namelijk XO en XXX. Als de verdeling abnormaal verloopt in een van de beide 'second cleavage' verdelingen (waarbij uit 2 blastomeren vier blastomeren ontstaan), zullen er drie cellijnen aanwezig zijn in het embryo, namelijk XX, resulterend uit de normaal-delende blastomeer, en XO en XXX, resulterend uit de abnormaal delende blastomeer. Dit fenomeen compliceert PGS op basis van blastomeeronderzoek; het chromosomenpatroon van de onderzochte cel is in dat geval

immers niet representatief voor het (hele) embryo. Zo bestaat het risico dat op grond van een normaal patroon van de onderzochte cel een embryo wordt geïmplantéerd dat wel degelijk chromosomaal afwijkend is. Om de kans op een foutieve diagnose te verkleinen, en de kans dat embryo's met mozaïcismen worden opgespoord te vergroten, is men in meerderheid van mening dat niet één maar twee blastomeren moeten worden onderzocht. Overigens is de biologische betekenis van mozaïcismen onduidelijk. Sommige onderzoekers denken dat embryo's het vermogen hebben mozaïcismen te 'corrigeren', doordat aneuploïde cellen naar de extra-embryonale weefsels worden gedirigeerd, en dus niet terecht komen in de 'inner cell mass', waaruit zich het kind ontwikkelt. Indien deze hypothese juist is, kan de praktijk om embryo's met mozaïcismen niet te implanteren leiden tot het verlies van potentieel normale embryo's.

Een tweede strategie is PGS middels onderzoek van gebiopteerde poollichaampjes, aangeduid als *preconceptionele screening*. Als voordeel wordt genoemd dat men zodoende het probleem van de mozaïcismen omzeilt. Een beperking van deze aanpak is dat aneuploidie van paternale oorsprong niet kan worden aangetoond, evenmin als chromosomale afwijkingen die optreden na de eerste celdelingen. Sommige onderzoekers vinden deze beperking geen zwaarwegend nadeel, aangezien aneuploidie meestal van maternale oorsprong is, en veelal resulteert uit verdelingsfouten tijdens de eerste meiotische deling van de eicel. Sommige onderzoekers bepleiten screening van het eerste en het tweede poollichaampje, zodat óók aneuploidie kan worden aangetoond die optreedt ten gevolge van verdelingsfouten tijdens de tweede meiotische deling.¹¹⁹

Inmiddels is dit type PGS in Chicago geïntroduceerd in het kader van 'clinical trials'. De schaal waarop dit gebeurt is relatief zo groot dat dit inmiddels de meest toegepaste vorm van (invasieve) PGD is.¹²⁰ Recent gepubliceerde resultaten van screening op aneuploidie middels onderzoek van de poollichaampjes zien er als volgt uit:

'Of 2434 biopsied oocytes in 413 cycles, FISH results were obtained for 2020 oocytes. Both the first and second polar bodies were studied in only 611 oocytes (51.6%) For the rest either the first or second polar body was analysed. Overall, 796 (39.4%) oocytes were aneuploid. Of 1224 (60.6%) oocytes with normal FISH results, 907 were transferred in 349 cycles, resulting in 73 pregnancies. Of these 73 pregnancies, 44 resulted in the birth of healthy children, 22 were spontaneously aborted and the rest are ongoing at present. The overall pregnancy rate (21%) observed following preimplantation polar body diagnosis (as high as 26.4% in patients whose oocytes were analysed using both the first and second polar bodies) was significantly higher than in IVF patients of advanced maternal age for whom polar body testing was not performed (16%).¹²¹

Volgens de onderzoekers suggereren deze resultaten dat de screening een gunstig effect heeft op de effectiviteit van IVF bij oudere IVF-patiënten.

Overigens blijkt uit deze laatste gegevens dat hun eerdere geuite zorg nog steeds actueel is, namelijk dat de efficiëntie van de methode verder moet worden verbeterd, aangezien

de genetische analyse (geheel) mislukte in ongeveer een kwart van de gevallen.¹²² Bovendien waren er in de overige gevallen vaak problemen wat betreft de volledigheid van de genetische analyse. Het ideaal om beide poollichaampjes te onderzoeken wordt vooralsnog lang niet altijd gehaald (slechts in ongeveer de helft van de gevallen). In die gevallen is de aanwezigheid van aneuploidie wat betreft de onderzochte chromosomen dus niet geheel uit te sluiten. Toch kan, aldus de groep van Verlinsky, zelfs een incomplete genetische analyse op basis van ofwel het eerste ofwel het tweede poollichaampje een aanzienlijke bijdrage leveren aan de kans van het paar om een gezond kind te krijgen. Dit geldt met name indien men informatie heeft over het eerste poollichaampje, omdat de meeste gevallen van aneuploidie resulteren uit non-disjunctie tijdens de eerste meiotische deling.

Is deze screening verantwoord, en zo ja, onder welke voorwaarden? Voor een omvattende ethische analyse is het gezien het prille stadium van deze screening, te vroeg. Ik beperk mij tot enkele kanttekeningen en voorlopige conclusies.

a. dweilen met de kraan open?

Om te beginnen: er bestaat onduidelijkheid over de oorzaken van de hoge incidentie van chromosomale afwijkingen bij IVF-embryo's. Sommige onderzoekers opperen de mogelijkheid dat de IVF-behandeling zelf, met name de hormoonbehandeling en/of de in vitro kweek van embryo's, hieraan mede debet is.¹²³ Tegen deze achtergrond vraag ik mij af of nader onderzoek terzake, gericht op het zoveel mogelijk elimineren van die schadelijke factoren, geen prioriteit verdient. Een aantal deskundigen liet zich hierover echter desgevraagd sceptisch uit: niet alleen achten zij de bedoelde hypothese speculatief (zij wijzen er bijvoorbeeld op dat geen hogere incidentie van chromosomale afwijkingen bij IVF-baby's is gevonden); bovendien zijn zij sceptisch wat betreft de praktische haalbaarheid en uitvoerbaarheid van nader onderzoek terzake (persoonlijke mededeling prof. dr. J Evers, dr. J Dumoulin). Mijns inziens kan PGS op aneuploidie slechts worden overwogen indien het bedoelde onderzoek inderdaad niet zinvol of onmogelijk is; voorkómen moet worden dat men middels PGS gaat 'dweilen met de kraan open'.¹²⁴

b. 'intra-conceptionele' screening - oftewel: wat is de status van de half-bevruchte eicel?

PGS kan, zoals aangegeven, plaatsvinden op basis van 'polar body' diagnostiek. De betrokken onderzoekers beperkten zich aanvankelijk tot onderzoek van alleen het eerste poollichaampje. Deze pre-conceptionele diagnostiek heeft het ethische voordeel dat men in plaats van afwijkende embryo's afwijkende eicellen uitselcteeert. Sinds enige tijd wordt gepleit voor biopsie van het eerste én het tweede poollichaampje. De onderzoekers spreken ook in dit verband van *pre-conceptionele* diagnostiek. Is dit terecht of niet?

Het traditionele antwoord op vraag: 'wat is/wanneer ontstaat embryo?' luidde (luidt): 'Een embryo is het product van de bevruchting'. Dit antwoord blijkt inaccuraat, aangezien de bevruchting geen moment is, maar een proces, dat tenminste een etmaal in beslag

neemt. Het volstaat hier te wijzen op enkele belangrijke stappen.¹²⁵ De bevruchting begint met de penetratie van de zona pellucida. Daarbij gaat de inhoud van de kop van de zaadcel het cytoplasma van de eicel binnen. In reactie hierop start de eicel een mechanisme dat voorkomt dat nog meer zaadcellen binnendringen, de zogenaamde polyspermieblokkade. De eicel zal vervolgens de tweede meiotische deling voltooien. Daarbij ontstaan het tweede poollichaampje en de 'definitieve' eicel. De 23 chromosomen van deze laatste vormen de maternale pronucleus. Ook de zaadcel vormt intussen een pronucleus met 23 chromosomen. Het stadium waarin beide pronucleï aanwezig/zichtbaar zijn - zo'n 12-20 uur na het begin van het bevruchtingsproces - heet het pronucleusstadium. Spoedig vindt in de beide pronucleï een verdubbeling van de chromosomen plaats. Na enkele uren verdwijnen de membranen van de pronucleï. Alle chromosomen verzamelen zich vervolgens in de spoelvorm, de zogenaamde syngamie (vermenging van de maternale en paternale chromosomen). Zij verdelen zich zodanig dat ieder van de beide dochtercellen die bij de eerste deling ontstaan - ongeveer 30 uur na het begin van het bevruchtingsproces - 46 (gekliefde) chromosomen zal hebben.

Het tweede poollichaampje ontstaat dus *na* de penetratie van de eicel door de zaadcel. De biopsie ervan vindt dus plaats tijdens het bevruchtingsproces - 'intra-conceptioneel'. Of deze methode moreel gezien het equivalent is van pre- of juist van post-conceptionele PGD hangt (vooral) af van de morele status van de 'half bevruchte' eicel (de eicel 'in statu fertilisandi'). Daarover bestaat geen consensus.¹²⁶ Het is curieus dat de liberale Britse wet een inclusieve definitie van 'het embryo' hanteert - er is sprake van een embryo vanaf het begin van het bevruchtingsproces - terwijl het restrictieve Duitse Embryonenschutzgesetz een 'exclusieve' definitie hanteert: als embryo geldt pas 'die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an ...'.¹²⁷ Een vergelijkbare definitie is overigens ten onzent verdedigd door onder andere de KEMO (vóór de versmelting zou de KEMO niet van een embryo willen spreken, en acht zij 'de beschermwaardigheid van het pre-embryo niet in het geding').¹²⁸

Deze 'exclusieve' definitie is om verschillende redenen aanvechtbaar. Om te beginnen maken de zojuist beschreven inzichten met betrekking tot de humane embryogenese duidelijk dat van een kernversmelting strikt genomen geen sprake is; het einde van het bevruchtingsproces bestaat hierin dat de membranen van de beide pronucleï als het ware oplossen, waarna de chromosomen van de ouders zich naast elkaar verzamelen op de spoelfiguur, om zich snel daarna te verdelen over de beide dochtercellen.¹²⁹ Belangrijker voor het normatieve debat is of er doorslaggevende moreel relevante verschillen bestaan tussen de half bevruchte - en de volledig bevruchte eicel, of er met andere woorden valide argumenten zijn om een principieel verschil tussen beide te maken. In het licht van het gegeven dat de volledig bevruchte - en de half bevruchte eicel beschikken over dezelfde potentie acht ik een dergelijke cesuur problematisch.

Zelfs indien er goede argumenten zouden zijn om de eicel 'in statu fertilisandi' niet als

embryo te beschouwen, dan nog kan een biopsie van het (eerste en) tweede poollichaampje niet zonder meer worden gekwalificeerd als *preconceptionele* diagnostiek. Immers: de diagnostiek (*strictu sensu*) vergt tijd - afhankelijk van het aantal te onderzoeken chromosomen en de kwaliteit van de probes variërend van 1 tot 16 uur (persoonlijke mededeling mw dr. E. Coonen) - en intussen ontwikkelt de half bevruchte eicel zich verder. De paradoxale conclusie luidt daarom dat intra-conceptionele biopsie - *onafhankelijk* van de genoemde controverse over de definitie van het embryo - onder omstandigheden neerkomt op embryo-selectie. (Wellicht ten overvloede wijs ik er op dat hiermee nog geen moreel oordeel is geveld over intra-conceptionele biopsie).

c. de analogie met prenatale screening op aneuploidie: valide?

Voorstanders van PGS zouden gebruik kunnen maken van een analogie-redenering: 'Als het verantwoord is om oudere zwangere vrouwen (vanaf plusminus 35 jaar) chromosoom-onderzoek aan te bieden, is het ook verantwoord om PGS aan oudere IVF-patiënten aan te bieden - zeker als deze screening tevens kan bijdragen aan het vergroten van de 'take baby home rate' per transfer' en het beperken van het aantal meerlingzwangerschappen'. Wat hiervan te denken? Ik denk dat iemand die de reguliere prenatale screening onder zwangeren van 36-plus (onder voorwaarden) moreel aanvaardbaar acht, moeilijk a priori en categorisch bezwaar kan hebben tegen PGS op aneuploidie. In bepaalde opzichten steekt het laatste wellicht zelfs (in beginsel) gunstig af tegen het eerste. Zo zullen bij PGS (deels afhankelijk van de te onderzoeken chromosomen, zie punt d) veel embryo's worden uitgeselecteerd die niet levensvatbaar zijn. Bovendien zijn er goede redenen om het prille embryo als minder beschermwaardig te beschouwen dan een ver ontwikkelde foetus. Wanneer men zich bovendien realiseert dat een aantal oudere IVF-patiënten voornemens is (indien de verhoopde zwangerschap tot stand komt) prenatale diagnostiek te laten verrichten, lijkt het aanbod van PGS op aneuploidie, zeker op het eerste oog, alleszins redelijk. Dit is te meer het geval in het licht van de (primaire) doelstelling van PGS op aneuploidie, namelijk het vergroten van de succeskans van IVF, en de verwachte lagere kans op een meerlingzwangerschap.

Het grote manco van deze analogie-redenering is dat PGS op aneuploidie in ieder opzicht experimenteel is, en dus de routinematige toepassing ervan op zijn best prematuur. Het is vooralsnog onduidelijk of PGS op aneuploidie inderdaad leidt tot een (grote) verbetering van de succeskans per transfer - de primaire doelstelling ervan. Het valt op dat de betrokken Amerikaanse onderzoekers hoog opgeven van de waarde van deze screening, maar in publicaties terzake verstoppertje spelen met de relevante data - deze zijn niet of nauwelijks te interpreteren.¹³⁰ Onbeantwoorde deelvragen zijn onder andere:¹³¹

- hoe vaak leidt deze PGS tot niet-informatieve uitslagen, resulterend in het verlies van potentieel normale eicellen of embryo's?

- verkleint een biopsie wellicht de levensvatbaarheid van het embryo? Pre-klinisch onderzoek met menselijke embryos heeft weliswaar laten zien dat de biopsie de ontwikke-

ling in vitro niet nadelig beïnvloedt, maar het is denkbaar dat de biopsie de kans op innesteling verkleint.

- hoe staat het met de kans dat 'mozaïek-embryo's zich toch normaal ontwikkelen?

PGS op aneuploidie mag, gezien het experimentele karakter ervan, uitsluitend worden aangeboden in het kader van een research-project, gericht op een systematische evaluatie van deze screening. Alleen kritisch onderzoek kan de voor een gefundeerde beoordeling benodigde data opleveren. Van belang zijn ook gegevens wat betreft het 'kostenplaatje'; juist vanwege de potentieel grootschalige toepassing van deze screening zal men, zeker in tijden van relatieve schaarste aan financiële middelen voor de gezondheidszorg, nauwgezet moeten kijken naar de kosten-effectiviteit ervan (zie 5.2.5).

d. 'bezint eer gij begint'

Voorafgaand aan een eventuele 'clinical trial' moeten onder andere de volgende preliminaire vragen worden beantwoord:

Ten *eerste*: wat verdient vooralsnog de voorkeur: pre-, intra, of postconceptionele screening? Aan postconceptionele screening kleeft zoals gezegd het probleem van de (interpretatie van) mozaïcismen. Te overwegen valt om, voorafgaand aan een eventuele postconceptionele trial, wetenschappelijk onderzoek met embryo's te verrichten, gericht op het toetsen van de hypothese dat mozaïek-embryo's zichzelf als het ware 'corrigeren'. Zijn, zolang de biologische betekenis van mozaïcismen raadselachtig is, pleidooien om in het kader van PGS steeds meer probes (5,6,7, etc. ...) in te lassen, gericht op onderzoek van méér chromosomen van het embryo, niet voorbarig? Het is immers goed denkbaar dat zodoende de verwarring ('wat te doen met een mozaïek-embryo?') alleen maar toeneemt.

Screening op basis van poollichaampjes voorkomt de confrontatie met mozaïcismen, maar is minder informatief. Screening op basis van alleen het eerste poollichaampje is 'embryo-sparend'. Maar hoe zwaar weegt dit ethische voordeel als deze methode tevens nog minder informatief is? Ook is het nog steeds de vraag of er voldoende zekerheid bestaat over de veiligheid van het biopteren van poollichaampjes voor het nageslacht, zodat deze techniek al in de kliniek mag worden toegepast.¹³² Deskundigen die ik hierover raadpleegde, bleken van mening te verschillen. Tenslotte: pre-conceptionele diagnostiek heeft waarschijnlijk een negatieve invloed op de kosten-effectiviteit van PGS. Men zal immers regelmatig kostbaar onderzoek doen bij de onbevuchte eicellen, waarna inseminatie van de geschikt bevonden eicellen niet leidt tot een bevruchting - verspilling dus van geld en moeite. Hoeveel heeft de samenleving over voor 'embryo-sparende' vormen van PGS?

Ook wat betreft PGS zal men de valkuil van de 'the sooner, the better'-assumption moeten vermijden: ook al verdient de preconceptionele variant vanuit een 'fetalist' perspectief de voorkeur, een zorgvuldige afweging vereist dat de verschillende relevante aspecten worden afgewogen.

Ten *tweede*: men kan in het kader van PGS, vanwege technische beperkingen, voorlopig

slechts enkele chromosomen onderzoeken. De vraag rijst dan: welke chromosomen worden onderzocht - en wie bepaalt dat? In de trials tot nog toe keek men veelal naar aneuploidie van chromosoom 13, 18, 21, en de geslachtschromosomen - d.i. die vormen van aneuploidie die het meest frequent worden gezien bij de geboorte (meer dan 95% van alle numerieke afwijkingen die bij de geboorte worden gevonden betreft deze chromosomen). Onderzoek van spontaan geaborteerde foetussen wijst echter uit dat embryo's vaker (of minstens even vaak) aneuploid zijn voor andere chromosomen, met name chromosoom 16 en 22.¹³³ Het is evident dat de keuze van de in het kader van PGS te onderzoeken chromosomen mede afhangt van de primaire doelstelling van de screening: indien het primair gaat om het vergroten van de succeskans van IVF, ligt het voor de hand ook naar chromosoom 16 en 22 te kijken.¹³⁴ (Een embryo met monosomie 16 heeft een zeer geringe kans op innesteling, terwijl een embryo met trisomie 16 wel een grote kans op innesteling heeft, maar in 100% van de gevallen resulteert in een miskraam). Indien echter PGS op aneuploidie primair bedoeld is als alternatief voor de reguliere prenatale diagnostiek bij oudere zwangeren, ligt onderzoek naar chromosoom 16 en 22 minder voor de hand. Gegeven de matige succeskans van IVF valt te verdedigen dat prioriteit wordt gegeven aan het uitsélectioneren van embryo's die zelden implanteren of bijna altijd resulteren in een miskraam.

Het valt overigens op dat sommige onderzoekers - volstrekt ten onrechte - suggereren dat aneuploidie, ongeacht het betrokken chromosoom, impliceert dat de levensvatbaarheid van het embryo nihil is, dat de betreffende embryo's 'intrinsically doomed' zijn.¹³⁵ In het verlengde daarvan wordt door veel voorstanders van PGS gesuggereerd dat het uitsélectioneren van aneuploïde embryo's, ongeacht het type aneuploidie, waarschijnlijk de succeskans van IVF verhoogt. Welnu, dit geldt zeker niet voor enkele van de geslachtschromosomale ('gonosomale') aneuploïdieën, met name XYY en XXY (syndroom van Klinefelter). Anders dan bij zogenaamde autosomale aneuploidie (aneuploidie van de niet-geslachtschromosomen) is van natuurlijke selectie tegen deze afwijkingen niet of nauwelijks sprake. Het 'uitsélectioneren' van XXY/XYY-embryo's draagt dus *niet* bij aan het vergroten van kans op zwangerschap per transfer. (De afwijking XO - syndroom van Turner - daarentegen leidt in bijna alle gevallen tot een miskraam. Het uitsélectioneren van embryo's met deze afwijking kan dus wel bijdragen aan het vergroten van de succeskans).

Voorafgaand aan een eventuele PGS-trial, moet men anticiperen op mogelijke spanningen en conflicten inzake het al dan niet accepteren door IVF-paren van embryo's met mildere, betrekkelijk onschuldige, chromosomale afwijkingen. Wat bijvoorbeeld als een embryo een (minder ernstige) geslachtschromosomale afwijking heeft, zoals XYY of XXY, en het paar opteert voor een transfer, maar de arts acht dit niet verantwoord? Zou de arts zich dan niet schuldig maken aan preventief perfectionisme? (zie paragraaf 5.2.7) En zou het paar bij de eventuele toepassing van dit type PGS niet van tevoren zelf moeten kunnen beslissen of zij ook worden geïnformeerd over een XXY- of XYY-patroon? De ervaring met prenataal chromosoomonderzoek, waarbij de (voor de aanstaande ouders onver-

wachte) confrontatie met bijkomende bevindingen inzake geslachtschromosomale aneuploidie de aanstaande ouders soms belast met een zware beslissingsproblematiek en met informatie die zij misschien eigenlijk liever niet hadden willen ontvangen, onderstreept het belang van 'disclosure op maat'.¹³⁶ De door het paar in dit verband te maken afwegingen vragen uiteraard om een adequate pre-test counseling.

Tot slot van deze paragraaf wijs ik er op dat ook het terrein van PGS een aanzienlijke dynamiek kent. Dit betekent dat de komende jaren waarschijnlijk nieuwe varianten zullen worden voorgesteld, die ieder kritisch op hun 'pros and cons' moeten worden bekeken. Eén nadeel van de zojuist besproken vorm is het invasieve, bewerkelijke karakter ervan. Tegen deze achtergrond is het niet verbazingwekkend dat wordt gespeculeerd over toekomstige, niet-invasieve vormen van screening: als chromosomale afwijkingen indirect zouden kunnen worden aangetoond, bijvoorbeeld door associatie met afwijkingen die 'simpel', op een niet-invasieve manier (bijvoorbeeld onder een lichtmicroscop) kunnen worden vastgesteld, zou een efficiënte(r) selectie van (de meest) levensvatbare IVF-embryo's binnen handbereik kunnen komen.¹³⁷

Eén vorm van niet-invasieve screening is screening van embryo's op multinucleaire blastomeren (MNB), dit zijn cellen met meer dan 1 kern. Kligman c.s. formuleerden als hypothese dat er twee patronen van multinucleatie bestaan.¹³⁸ De eerste treedt op op dag 2-3 na de bevruchting, en is geassocieerd met een hoge incidentie van chromosomaal afwijkende embryo's, de tweede doet zich voor op dag 4 en later, waarbij de embryo's veelal chromosomaal normaal zijn. Embryo's van 2 of 3 dagen met MNB bleken vaak (>75%) chromosomaal afwijkend. Indien drie of meer blastomeren MN zijn, moet het embryo als sterk verminderd levensvatbaar worden beschouwd. Daarom zou men deze embryo's niet terug moeten plaatsen. Embryo's van 2 of 3 dagen met minder (dan 50%) MNB zijn volgens deze onderzoekers - vanwege het hoge risico op chromosomale afwijkingen in de rest van het embryo - wellicht niet geschikt voor transfer 'and should be excluded unless no other embryos are available'. Ook de IVF-kliniek van de Vrije Universiteit Brussel screent IVF-embryo's routinematig op MNB, al suggereert het eigen onderzoek dat embryo's met MNB zich vaker dan gedacht normaal kunnen ontwikkelen.¹³⁹ Het transferbeleid is identiek aan dat van de groep van Kligman.

Navraag bij diverse Nederlandse IVF-centra leert dat het thema 'MNB-screening' zeker in de belangstelling staat. Vanwege de nieuwigheid van het onderwerp verbaast het niet dat de Nederlandse praktijk vooralsnog pluriform is. Een of twee centra screenen al routinematig op MNB, enkele andere centra hebben (vage) plannen daartoe.

De ratio van screening op MNB is vergelijkbaar met die van screening op aneuploidie: enerzijds (primair) het vergroten van de succeskans van IVF per transfer, anderzijds (secundair) het voorkómen van de geboorte van een ernstig aangedaan kind. Over de zinvolheid van screenen op MNB lopen de meningen echter uiteen. De scepsis die hier en daar bestaat wordt ingegeven door verschillende overwegingen. Ten eerste is onduidelijk

wat de meerwaarde is van deze additionele screening: 'haal je door de gangbare routinematige selectie van IVF-embryo's op morfologie en delingssnelheid niet al de meeste embryo's met MNB er uit?'. Ook bestaat enige zorg dat het toevoegen van controles de levensvatbaarheid van de embryo's niet ten goede komt. En tenslotte: al is het 'uitselecteren' van embryo's met *meer dan 50%* MNB vanzelfsprekend, over het beleid ten aanzien van achtcellige embryo's met maar een of twee multinucleaire cellen bestaat geen consensus (persoonlijke mededeling mw dr. Hobo). Sommige embryologen zijn geneigd ook deze embryo's niet terug te (laten) plaatsen. Een aantal hulpverleners wijst dit beleid echter vooralsnog af: 'Misschien ontnemen je mensen de laatste kans op een zwangerschap. Zelfs als er een groter risico is dat de betreffende embryo's (blijvend) chromosomaal afwijkend zijn, is dat toch geen dwingende reden tot 'uitselecteren'? Er gebeurden in de IVF-praktijk tot nog toe, waar helemaal niet op MNB werd gelet, toch geen grote ongelukken, leidend tot meer aangeboren aandoeningen? Kennelijk selecteert de natuur afdoende als het gaat om embryo's met MNB'.

Het transferbeleid zoals gevoerd door de groepen van Kligman en Staessen lijkt vooralsnog voor de hand te liggen: een pre-selectie van embryo's zonder MNB, waarbij embryo's met een of twee MNB alléén in aanmerking komen voor transfer als er geen andere, betere embryo's zijn. Overweegt men deze screening te introduceren, dan rijst de vraag of, en zo ja in welke mate, men de patiënten moet informeren over deze screening en over de opties inzake de transfer. Ook rijst de vraag of men de vrouw 'voor alle zekerheid' prenatale diagnostiek moet aanbieden als men zou besluiten tot een transfer van een embryo met een of enkele MNB. Mijns inziens is de geïnformeerde toestemming vereist, vanwege het (sterk) verhoogde risico dat een embryo met MNB chromosomaal afwijkend is. De commissie 'Herziening planningsbesluit IVF' stelde dat in het kader van de informed consent procedure moet worden gewezen op de verschillende momenten in de behandeling waarop het paar, naar eigen inzicht, een keuze kan maken uit de mogelijke handelingsopties, eventueel voor een optie die afwijkt van de gangbare handelwijze in het betreffende centrum.¹⁴⁰ De bedoelde keuzemomenten betreffen volgens de commissie a) het al dan niet doen bevruchten van alle verkregen eicellen, b) het al dan niet terugplaatsen van het maximale aantal van twee of ten hoogste drie embryo's, en c) het al dan niet invriezen van boventallige embryo's. In deze lijn redenerend zou men, indien men screent op MNB, het paar ook moeten betrekken bij de onderhavige beslissingsproblematiek.

Tenslotte: omdat vooralsnog onduidelijk is hoe groot het risico is dat een embryo met een of twee MNB chromosomaal afwijkend is, onderstrepen onderzoekers in binnen- en buitenland het belang van nader medisch-wetenschappelijk onderzoek met dergelijke embryo's. De vraag daarbij is met name hoe vaak de chromosomen zich normaal verdelen over de dochtercellen. Dat zou op termijn kunnen bijdragen aan een aanpassing van het transferbeleid.

5.2.9 Multiplex testen: 'pepping up' PGD?

5.2.9.1 Inleiding

Naar verwachting maakt de ontwikkeling van de DNA-chip-technologie het in de toekomst technisch gezien mogelijk iedereen (desgewenst) te testen op de eventuele aanwezigheid van een groot aantal gendefecten tegelijk, niet alleen op dragerschap van monogene (dominant erfelijke en recessief erfelijke) ziekten, maar ook op erfelijke predisposities voor multifactoriële ziekten.¹⁴¹ Men spreekt hier in jargon over 'multiplex testing'. Ik zal de term 'combinatie-test' gebruiken; daarmee leg ik het accent op het gegeven dat gericht wordt gezocht naar een aantal genetische kenmerken tegelijk - de vraag welke techniek daarbij wordt gebruikt is van secundair belang.

De werkelijke vraag is niet of een combinatie-test technisch mogelijk zal zijn, maar wat het 'vermogen' ervan zal zijn, dat wil zeggen hoe informatief en sensitief deze 'test-batterij' zal zijn. Het is vanwege de allelische diversiteit (het gegeven dat een en dezelfde ziekte kan worden veroorzaakt door zeer vele, verschillende mutaties binnen een gen) twijfelachtig of het mogelijk wordt iemand in één keer te testen op dragerschap van alle mutaties die betrokken zijn bij een groot aantal ziekten. Waarschijnlijker is de ontwikkeling van een 'testbatterij' waarmee men iemand kan onderzoeken op dragerschap van de meest vóórkomende mutaties die betrokken zijn bij de meest vóórkomende ziekten.

De combinatie-test zal niet alleen mogelijk worden in het kader van *postnatale* diagnostiek, maar in theorie ook bij *prenatale* diagnostiek. Worden dergelijke combinatie-testen ook technisch mogelijk in het kader van PGD (op 'single cell' niveau), en zo ja, in welke mate? Brengt PGD ons uiteindelijk het 'transparante embryo'?

Om te beginnen: zover is het nog lang niet - en het is de vraag of een (bijna-)compleet 'genenplaatje' van het embryo ooit binnen handbereik komt. Dit neemt niet weg dat recentelijk technieken zijn ontwikkeld die een dergelijke mogelijkheid in ieder geval een klein stapje dichterbij brengen. Eén van de betreffende technieken is de zogenaamde 'primer extension preamplification', afgekort 'PEP'.¹⁴² Volgens de eerste berichten kan men het embryo daarmee nu al onderzoeken op minstens 20 mutaties tegelijk. Uiteraard rijst hierbij de vraag of, en zo ja, in welke mate deze mogelijkheden nog verder zullen toenemen, en vooral: wat dit betekent voor de klinische toepassing van PGD in de toekomst. Dreigt hier niet het gevaar van de technologische imperatief: 'we zijn nu toch bezig met onderzoek, laten we dit en dat er even bij doen ...' Is toepassing van deze technologie simpelweg 'meer van hetzelfde', of zou er sprake zijn van een kwalitatieve sprong?

In ieder geval wordt door deze ontwikkeling de problematiek van de indicaties voor PGD complexer; aan de orde is immers niet alleen wanneer (voor welke ziekten en bij welke risico's) PGD geïndiceerd is (zie paragraaf 5.2.5), maar ook, indien een indicatie voor PGD bestaat, of, en zo ja onder welke voorwaarden, additionele testen geïndiceerd zijn.

Een tijdige bezinning is van groot belang.

Ten behoeve van de discussie introduceer ik in deze verkenning het onderscheid tussen enerzijds 'brede' en anderzijds 'smalle' combinatie-testen (de grens tussen beide is uiteraard niet helemaal scherp). In beide subparagrafen wordt om te beginnen een scenario respectievelijk casuïstiek geschetst, die ik vervolgens van commentaar voorzie.

5.2.9.2 Brede combinatie-testen

In een spraakmakend artikel in Human Reproduction Scenario schetsen Testart en Sèle een toekomstscenario wat betreft de voortplanting onder de noemer 'from quantitative to qualitative mastery'.¹⁴³ In dit scenario speelt PGD - of liever pre-implantatie combinatie-diagnostiek of -screening - een cruciale rol. Een omvattende genetische doorlichting zal het volgens deze auteurs mogelijk maken om uit een hele serie IVF-embryo's de allerbeste te selecteren. Een en ander leidt ertoe dat men onderscheid zal kunnen maken tussen vier categorieën embryo's:

1. 'abnormale' embryo's, dat wil zeggen embryo's met chromosomale afwijkingen of embryo's die homozygoot afwijkend zijn. Deze categorie komt niet in aanmerking voor transfer (een beleid dat de auteurs aanduiden als 'negatieve eugenetica');
 2. 'riskante' embryo's, dat wil zeggen embryo's die drager van zijn van een genetische vatbaarheid voor veel voorkomende multifactoriële aandoeningen, of embryo's die (gezonde) drager zijn van een recessief erfelijke ziekte. Deze komen niet in aanmerking voor transfer indien 'betere' embryo's beschikbaar zijn ('negatieve eugenetica');
 3. 'tweede klas' embryo's, dat wil zeggen embryo's met 'medium susceptibility' voor pathologische condities. Deze embryo's zullen (vooralsnog) worden ingevroren ('uitgestelde eugenetica');
 4. 'normale' embryo's. Deze komen in aanmerking voor onmiddellijke transfer. Ouders kunnen desgewenst uit deze embryo's selecteren op geslacht ('positieve eugenetica').
- Testart en Sèle bepleiten een tijdige bezinning op de implicaties van dit scenario: 'willen wij dat eigenlijk wel?' Volgens hen kleven er twee grote gevaren aan dit scenario van het 'transparante embryo':

- de mogelijk nadelige invloed van een steeds verder doorgevoerde embryo-screening op de menselijke genenpool. Er wordt soms te gemakkelijk gesproken over 'schadelijke' recessieve genen. Zij wijzen in dit verband op het zg 'heterozygotenvoordeel'. Het blijkt zo te zijn dat mensen die twee vormen van een bepaald gen dragen - het normale gen en de mutatie - daarvan soms voordeel kunnen hebben in de vorm van een hogere weerstand tegen bepaalde ziekten, ook al leidt de aanwezigheid van een dubbele dosis van de mutatie tot een ernstige ziekte: 'the genes for Tay-Sachs disease, sickle cell anaemia and cystic fibrosis confer resistance to tuberculosis, resistance to malaria, and increased life expectancy respectively.'¹⁴⁴

- het bedoelde scenario is een uiting van én draagt zelf bij tot de constructie van een

steeds restrictievere definitie van normaliteit, en een steeds grotere afwijzing van gehandicapten: 'For reasons associated with economy and market, normality of human beings will be more and more defined according to the needs of industry and insurance contracts. Embryonic screening is a tool for the social exclusion of deviants and for the exacerbation of competition between human beings'.¹⁴⁵

Het is overigens niet geheel duidelijk wat wij volgens Testart en Sèle moeten doen als wij hun kritiek delen: helemaal stoppen met PGD ('want als we ermee doorgaan komen we onherroepelijk uit bij het geschetste scenario' - het argument van het hellend vlak dus) of PGD reguleren.

De beschouwing van Testart en Sèle leidde tot felle reacties van een aantal artsen en onderzoekers. Het meest uitvoerig was de reactie van Schulman en Edwards.¹⁴⁶ Hun commentaar betreft om te beginnen het perspectief waarin PGD door Testart en Sèle wordt geplaatst door het gebruik van de 'highly evocative' term 'eugenetica': 'They attempt to seize high moral ground by applying the term 'eugenics' to what others would simply identify as parental choices used to reduce the risks of certain birth defects in their offspring'. De beslissing van aanstaande ouders 'at risk' tot PGD is geen onderdeel van een 'grand design' om het menselijk ras te 'verbeteren' of te modelleren volgens een schema dat gedicteerd wordt door maatschappelijk en economische behoeften. Een tweede punt van kritiek is meer praktisch van aard: de in het scenario geschetste toekomst, waarin het perfecte embryo wordt geselecteerd, dat in ieder opzicht voldoet aan de verwachtingen van de aanstaande ouders, gaat volgens Schulman en Edwards volledig voorbij aan het feit dat 'more embryos may be needed to obtain the desired genetic combinations than a woman can produce in a lifetime'.

Aan de ene kant kan ik mij wel vinden in deze (deels relativiserende) kritiek op de beschouwing van Testart en Sèle. Tegelijkertijd denk ik echter dat daarmee onvoldoende recht wordt gedaan aan de problemen die een eventuele toekomstige 'brede' combinatie-PGD oproep. Of men in dat verband nu van 'eugenetica' wil spreken of niet, of men nu wel of niet gelooft dat economische belangen ons als het ware zullen dwingen om die technologie - indien beschikbaar - massaal te gaan gebruiken (met verlies van de vrijheid inzake de voortplanting die wij nu juist nastreven) - combinatie-testen roepen ethische problemen op die vragen om een serieus debat. Dát is het grote gelijk van Testart en Sèle.

Overigens kan ik minstens één van hun bezwaren niet onderschrijven: de vermeende schadelijke effecten voor de genenpool. Ten eerste: vanwege de naar verwachting relatief kleinschalige toepassing van (IVF-plus-)PGD voor recessief erfelijke ziekten, zijn de eventuele populatie-genetische effecten van het 'uitselecteren' van drager-embryo's bij voorbaat verwaarloosbaar. Met andere woorden als men daar tegen is, moet men andere (dan populatie-genetische) argumenten gebruiken. Ten tweede: het bedoelde heterozygotenvoordeel is grotendeels hypothetisch (zie paragraaf 5.2.6).

In het te voeren debat moeten - aanvullend op de kritiek van Testart en Sèle - de volgende

problemen aan de orde komen. Ten *eerste*: PGD vereist uiteraard de geïnformeerde toestemming van de aanstaande ouders. Adequate pre-test informatie over, en valide toestemming in brede combinatie-PGD, lijken, gezien de complexiteit van de materie en het wijdverbreide genetisch analfabetisme, nauwelijks mogelijk. De betreffende ziekten hebben immers alle hun eigen klinische kenmerken en prognose, ze zijn waarschijnlijk genetisch heterogeen, de predisponerende genen hebben vaak een verschillende penetrantie, en 'positieve' uitslagen hun eigen voorspellende waarde. Ten *tweede* een praktisch - (logistiek) probleem: bij IVF is slechts een beperkt aantal embryo's beschikbaar voor de transfer. Naarmate het diagnostisch onderzoek uitgebreider wordt stijgt het aantal 'trade-offs' waarmee de wensouders zich geconfronteerd zien. De beslissingsproblematiek kan onoplosbaar worden. Dit geldt met name indien men, zoals in het scenario van Testart en Sèle, het embryo ook zou onderzoeken op genetische predisposities voor 'common disorders'. En ten *derde*: als men (zonder dat daar gezien de familie-anamnese aanleiding toe bestaat) in het kader van combinatie-PGD onderzoek zou binnensluizen naar de erfelijke aanleg voor monogene of multifactoriële 'late onset' ziekten, kan uit een 'positieve' uitslag blijken dat *ook een van de nietsvermoedende wensouders zelf* een hoog risico heeft op het krijgen van een dergelijke ziekte - welke van beide ouders blijft dan nog onbekend. Deze implicatie kan voor betrokkenen buitengewoon beangstigend zijn, vooral indien er geen effectieve preventieve of therapeutische opties bestaan.

5.2.9.3 Smalle combinatie-testen

Veel reëler dan brede combinatie-testen lijken smalle combinatie-testen, waarbij men gericht zoekt, uitgaande van een concreet, tweeledig, probleem.

Men kan hierbij een onderscheid maken tussen twee typen situaties:

- a) er bestaat een dubbele risicofactor voor de gezondheid van het nageslacht. Denk bijvoorbeeld aan een situatie waarin een verhoogd risico bestaat op het krijgen van een kind met een Mendeliaans overervende ziekte alsmede een verhoogde kans op een chromosomale afwijking (bijvoorbeeld vanwege de leeftijd van de vrouw). Men zou in dat geval eventueel kunnen overwegen om in het kader van PGD diagnostiek van de betreffende monogene ziekte en chromosoomonderzoek te combineren. Tegen een dergelijke aanpak kan men moeilijk a priori bezwaar maken. (In de reguliere prenatale diagnostiek acht men combinaties in bepaalde gevallen al jaren geïndiceerd.) Relevante praktische aandachtspunten zijn natuurlijk de betrouwbaarheid van de testcombinatie, alsmede de vraag of er, gezien het erfelijkheidspatroon, voldoende kans bestaat op de aanwezigheid van 'niet-afwijkende' embryo's.
- b) er bestaat slechts één genetische risicofactor voor de gezondheid van het nageslacht, maar de aanstaande ouders vragen om in het kader van PGD tevens te kijken naar een andere genetische eigenschap.

Ik besluit deze paragraaf met de presentatie van een (niet-gefingerde) casus uit deze

tweede categorie, een casus die ligt op het raakvlak tussen voortplantingstechnologie, klinische genetica, en transplantatiegeneeskunde. Een smalle combinatie-test is, zoals zal blijken, niet per se 'ethisch eenvoudiger' of minder problematisch dan een bredere combinatie-test. De ethiek van smalle combinatie-testen hangt mede af van datgene waarnaar men zoekt en/of het oogmerk van de test-combinatie.

'Kinderen voor kinderen?'

Medio 1996 werd een lid van de Werkgroep PGD van het azM namens de voorzitter van een patiëntenvereniging uit het buitenland gevraagd naar de eventuele mogelijkheid van en bereidheid tot PGD in een wel heel bijzondere situatie. De casus betrof een gezin met een kind dat leed aan Fanconi anemie (FA), een autosomaal recessief erfelijke, ernstige vorm van bloedarmoede. De ziekte is levensbedreigend, (mede) vanwege de verhoogde kans op leukemie en andere vormen van kanker. De ouders wilden graag nog een - gezond - kind, dat tevens als beenmerg'donor' zou kunnen dienen om hun ernstig zieke kind te behandelen. Zij wilden in aanmerking komen voor (combinatie)PGD, gericht op de transfer van een 'gezond' embryo (zonder FA), dat tévens een goede 'HLA-match' zou zijn, en dus zou kunnen uitgroeien tot immunologisch-geschikte donor.¹⁴⁷ (Een vergelijkbaar verzoek werd onlangs gericht aan de PGD-pioniers van de Vrije Universiteit Brussel; persoonlijke mededeling mw. prof. dr. Liebaers).

Dit verzoek kon 'per omgaande' worden afgewezen, omdat het technisch (nog) niet mogelijk was. Ten eerste was er geen HLA-test beschikbaar die in het kader van PGD (op 'single cell' niveau) kon worden toegepast. Hetzelfde gold voor de test op FA. De gewenste combinatie-test was bijgevolg vooralsnog onmogelijk. Er werd bovendien op gewezen dat, indien deze testcombinatie technisch mogelijk zou zijn, de kans dat een embryo zowel 'gezond' als 'HLA-matched' zou blijken, betrekkelijk gering zou zijn, namelijk ongeveer 20% ($3/4 \times 1/4$). Het is goed denkbaar dat, ondanks een succesvolle eicelaspiratie en goede bevruchtingsresultaten in vitro, na de eventuele combinatie-PGD slechts één 'genetisch-geschikt' embryo beschikbaar zou zijn (wellicht met een dubieuze morfologie). De kans op succes zou dan zeer gering zijn.

De genoemde diagnostisch-technische problemen zijn vermoedelijk op termijn oplosbaar. Alleen al om die reden is een nadere ('prospectieve') ethische bezinning op een dergelijke toepassing aangewezen. Dit geldt te meer omdat deze toepassing in de medische literatuur herhaaldelijk expliciet als optie wordt genoemd.¹⁴⁸ In de te voeren discussie moeten niet alleen de morele implicaties van de relatief geringe succeskans aan de orde komen, maar ook en vooral de principiële problematiek. Die valt in drie subvragen uiteen:

1. mag je een (levend) kind als 'donor' gebruiken, en zoja, onder welke voorwaarden?
2. mag je een kind (mede) verwekken om als 'donor' te fungeren?
3. mag PGD (additionele selectie op HLA-type) worden ingezet om de kans op een succesvolle transplantatie te vergroten?

Wat betreft de eerste vraag: de gezondheidsrisico's voor de toekomstige donor lijken

verwaarloosbaar nu het mogelijk is gebruik te maken van bloedvormende stamcellen uit navelstrengbloed, zodat kan worden afgezien van belastende en riskante beenmergpuncties. Wat betreft de tweede vraag is om te beginnen aan de orde of het op de wereld zetten van een kind (mede) met de bedoeling het als donor te gebruiken, te rijmen is met respect voor de menselijke waardigheid, zoals vervat in de categorische imperatief van Kant: 'Handel zo, dat je de mensheid zowel in je eigen persoon als ook in de persoon van ieder ander te allen tijde tevens als doel en nooit uitsluitend als middel gebruikt'.¹⁴⁹ De vraag is hier of het 'donor-kind' ook als middel wordt gebruikt of uitsluitend als middel. Dit laatste lijkt zeker niet noodzakelijk het geval. Moet niet worden onderscheiden tussen situaties waarin het gebruik van het toekomstige kind als 'donor' het dominante motief is voor het verwekken ervan, en situaties waarin dit een bijkomend motief is? Het maakt nogal wat uit of een kind wordt verwekt in de hoop dat het als donor kan dienen of (uitsluitend) met dat doel. Een praktisch probleem is natuurlijk of dit onderscheid in de kliniek bruikbaar is: hoe weet een arts wat iemands eigenlijke, primaire doelen en motieven zijn? Kunnen ouders de arts wat dit betreft niet een rad voor de ogen draaien? Naast de vraag naar de validiteit van deze deontologische overweging, rijst de vraag naar het morele gewicht van mogelijke consequentialistische bezwaren. Denk om te beginnen aan mogelijke schade voor het kind. Nu navelstrengbloed volstaat, gaat het nog uitsluitend om mogelijke psychologische schade. Zo kan het kind terecht komen bij ouders die eigenlijk niet nog een kind wilden. Bovendien (deels daarmee samenhangend) bestaat het risico van een aantasting van het gevoel van eigenwaarde van het kind. Maar hoe groot is dat risico - en hangt dat niet deels af van de (dominante) motivatie van de ouders om dit kind te verwekken? Dat het goed kan gaan blijkt uit een recent bericht van een groep Italiaanse artsen.¹⁵⁰ Tien jaar geleden waren zij betrokken bij de het gebruik van een kind (als 'donor' van beenmerg) dat was verwekt in de hoop dat het een geschikte donor zou zijn. Op basis van de positieve psychologische evaluatie van het betreffende gezin concluderen de artsen nu dat 'some of our initial ethical uncertainties turned out to be groundless'. Deze conclusie is natuurlijk voorbarig - uit het feit dat het in dit geval goed ging volgt niet dat er geen reële risico's en bedenkingen zijn. Van belang voor de afweging zijn ook de psychosociale risico's voor ouders, met name vrouwen.¹⁵¹ Niet alleen kan de vrijwilligheid onder druk komen te staan ('als goede ouders heb je dit toch zeker over voor je doodzieke kind!'), ook zijn gevoelens van schuld/falen denkbaar. Een ander punt is dat het zieke kind regelmatig al wat ouder zal zijn (bijvoorbeeld adolescent), en de ouders ook. In dat geval kan ook de ethiek van het starten van een peri- of postmenopauzale zwangerschap aan de orde zijn (vergelijk hoofdstuk 3).

En tenslotte: mag PGD, in casu een (additionele) selectie op HLA-type, plaatsvinden om te waarborgen dat het toekomstige kind een immunologisch-geschikte donor is, en daarmee de kans op een succesvolle transplantatie te vergroten? Als de tweede preliminaire vraag negatief moet worden beantwoord, is het antwoord met betrekking tot deze derde vraag bij voorbaat ontkennend. Het is echter denkbaar dat beide preliminaire vragen niet

met een onvoorwaardelijk 'nee' beantwoord hoeven te worden. In dat geval is het antwoord op de derde vraag beslissend voor de uiteindelijke afweging.¹⁵²

Deze casus is het vierde voorbeeld dat de relevantie van de vraag 'mogen bij PGD soms ruimere indicaties gelden dan bij de reguliere prenatale diagnostiek?' illustreert. Het testen van de foetus op de toekomstige geschiktheid als donor wordt in ons land niet gedaan - het staat op gespannen voet met het doel van prenatale diagnostiek: informeren over kenmerken die een gezondheidsprobleem voor het toekomstige kind (zelf) betreffen. Mag men een uitzondering maken als zodoende het leven van een ernstig ziek kind kan worden gered? Een strikt beleid ('alleen kenmerken die gezondheidsproblemen betreffen') zou men als ik het goed zie op twee manieren kunnen rechtvaardigen. Ten eerste: als wij dat uitgangspunt loslaten en uitzonderingen gaan maken is het hek van de dam - het argument van het hellend vlak dus. Ik betwijfel of dit argument overtuigt; het is toch mogelijk het aantal eventuele uitzonderingen sterk te begrenzen, en in ieder geval zoets triviaals als selectie enkel en alleen vanwege het geslacht tegen te gaan? Belangrijker lijkt de tweede reden voor een strikte handhaving van de norm: het verrichten van prenatale diagnostiek om te bezien of de foetus een geschikte donor is moedigt een instrumenteel gebruik van de foetus aan: de ongeschiktheid als donor bezegelt zijn lot.¹⁵³ Toepassing van combinatie-PGD met hetzelfde doel betekent natuurlijk een instrumentalisering van het 'HLA-mismatched' embryo. Maar is dit in het licht van a) de relatief geringe waarde van het prille embryo, en b) de ramp die de ouders en het zieke kind dreigt te treffen, een doorslaggevend moreel bezwaar?

Ik heb vooralsnog geen afgerond standpunt. Ik voel mij als het ware 'burger van twee werelden': als ethicus heb ik aarzelingen die ik als hypothetische vader van een kind dat via deze toepassing van PGD zou kunnen worden gered wellicht niet zou hebben. Of de genoemde (en eventuele andere) ethische bedenkingen moeten leiden tot een algehele afwijzing van deze strategie, of tot een beoordeling 'per geval' vergt een nadere analyse. Zou men in een individueel geval overwegen om het verzoek van de ouders in te willigen, dan is counseling, gericht op het verhelderen van de motieven van de ouders en het bespreken van de mogelijke 'pitfalls', een elementaire zorgvuldigheidsvoorwaarde.

5.2.10 Van diagnostiek naar therapie?

Door samenwerking van vertegenwoordigers van verschillende disciplines is het subspecialisme van de 'pre-implantatie genetica' ontstaan.¹⁵⁴ Een belangrijk thema is de ontwikkeling van diverse vormen van micromanipulatie, waarvan (de invasieve vorm van) PGD een spraakmakend voorbeeld is. In de toekomst zal wellicht ook kiembaangetherapie tot de mogelijkheden behoren, dit is het met een therapeutisch (of preventief) doel tot stand brengen van genetische veranderingen in geslachtscellen (gameten) of bij het embryo, zodanig dat deze aan volgende generaties kunnen worden doorgegeven. De eventuele

toekomstige mogelijkheid van kiembaangetherapie speelt in de ethische discussie over PGD een dubbelrol speelt: zij fungeert tegelijkertijd als morele rechtvaardiging van én als morele objectie tegen PGD (zie voor het eerste paragraaf 5.2.2). Ik concentreer mij hier op de vraag of de mogelijkheid dat PGD op termijn leidt tot ingrijpen in het genoom van het embryo (of de gameten) een goede reden is om PGD af te wijzen.

Tot voor kort was kiembaangetherapie identiek aan het aanbrengen van transgeneratiele, therapeutische veranderingen in nucleair DNA, het DNA dat in de celkern aanwezig is. Een mogelijke variant is het middels (voor-)kerntransplantatie vervangen van het zogenaamde mitochondrieel DNA (mtDNA), dat zich buiten de celkern bevindt ('extra-nucleair' DNA).¹⁵⁵ In het onderstaande komen beide vormen kort aan de orde.

5.2.10.1 Kiembaangetherapie: nucleair DNA als 'target'

De toekomstige mogelijkheid van kiembaangetherapie vormt alleen dan een overwegend moreel bezwaar tegen PGD wanneer men uitgaat van de twee volgende premissen:

1. genetisch ingrijpen in het embryo (of in de gameten) is moreel onaanvaardbaar;
2. afzien van PGD is nodig om genetisch ingrijpen bij het embryo (of de gameten) te voorkómen.

Ik ga hier niet uitvoerig in op de complexe discussie rond de eerste premisse. Dat is ook niet nodig voor de beoordeling van de onderhavige objectie tegen PGD. Immers, indien de eerste premisse al verdedigbaar is, vormt zij alléén in combinatie met de tweede premisse het bewijs voor de validiteit van de onderhavige objectie. Welnu, de tweede premisse is evident onjuist; indien men genetisch ingrijpen in het embryo wil voorkómen volstaat een verbod daarvan (of een moratorium). De conclusie luidt dan ook: eventuele toekomstige kiembaangetherapie vormt geen valide argument pró PGD - maar evenmin een reden om het te laten. Toekomstige kiembaangetherapie is zowel een pseudo-rechtvaardiging van - als een pseudo-bezwaar tegen PGD.

Voor de ethische discussie over kiembaangetherapie te onzent is vooral het rapport van de Gezondheidsraadcommissie 'Erfelijkheid' van belang.¹⁵⁶ De commissie liet in dit advies een aantal argumenten pro en contra kiembaangetherapie de revue passeren. Een categorisch bezwaar is volgens sommigen dat deze therapie haaks staat op het 'recht om een niet door gericht menselijk ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven'. De commissie achtte deze redenering niet houdbaar, omdat kiembaangetherapie, juist vanwege het therapeutisch oogmerk, in theorie veeleer als een vorm van respect voor de menselijke waardigheid kan worden gezien. Een belangrijker bezwaar is, aldus de commissie, dat de mogelijke gezondheidsrisico's ervan, op korte of op langere termijn, niet of nauwelijks kunnen worden overzien. Gezien deze risico's concludeerde de commissie dat de introductie van kiembaangetherapie in de kliniek '(minstens voorlopig) volstrekt onverantwoord is'. De commissie wees er in dit verband op dat voorafgaand aan (een voorlopig theoretische) kiembaangetherapie PGD zal moeten plaatsvinden. Het

aantonen van een defect gaat immers vooraf aan het herstellen ervan. Welnu, zo stelde de commissie, in bijna alle gevallen zullen uit de gameten van het betreffende paar ook embryo's ontstaan die vrij zijn van de gevreesde afwijking. Tegen deze achtergrond rijst, mede gezien de extra risico's van kiembaangetherapie, de vraag of het in de baarmoeder plaatsen van uitsluitend die embryo's die vrij zijn van de gevreesde afwijking niet de voorkeur verdient boven het toepassen van kiembaangetherapie bij de defecte embryo's. De commissie lijkt hiermee te suggereren dat kiembaangetherapie eigenlijk overbodig is, omdat er onder de beschikbare embryo's altijd wel een 'gezond' embryo is. Welnu, dit is niet het geval. In bepaalde situaties kan het voorkomen dat vanwege de genetische constitutie van de aanstaande ouders alle embryo's de gevreesde afwijking hebben (denk bijvoorbeeld aan de situatie waarin beide partners CF hebben c.q. homozygoot zijn voor een mutatie in het CF-gen). PGD, gericht op een selectieve transfer van 'normale' embryo's, is dan bij voorbaat geen optie.

Alle overwegingen in aanmerking genomen zag de commissie in de (toenmalige) onzekerheden rond de veiligheid van deze therapie voldoende reden om te pleiten voor een moratorium binnen de beroepsgroep voor experimenten met kiembaangetherapie bij de mens. Dit standpunt verdient nog steeds steun.¹⁵⁷ Hiermee is tegelijk gezegd dat een (onvoorwaardelijk) verbod - zoals opgenomen in de 'Convention' van de Raad van Europa - niet nodig is.¹⁵⁸ De tijd die resteert totdat de gezondheidsrisico's van kiembaangetherapie via dierexperimenten zozeer onder controle zijn gebracht dat een 'clinical trial' bij de mens een 'verantwoord risico' zou kunnen zijn, moet worden gebruikt voor een nadere discussie over de ethiek van kiembaangetherapie.¹⁵⁹

5.2.10.2 (Voor-)kerntransplantatie

Een, eveneens nog theoretische, variant van de reeds langer bediscussieerde kiembaangetherapie is (voor-)kerntransplantatie, gericht op de preventie van mitochondriële aandoeningen.¹⁶⁰ Deze optie zou interessant kunnen zijn voor vrouwen die een aandoening hebben ten gevolge van (of die asymptomatisch draagster zijn van) mutaties in het mtDNA. Mitochondria zijn als het ware de energiecentrales van de cel. Zij bevinden zich in het cytoplasma. Mitochondria hebben hun eigen DNA. Er is inmiddels een aantal mitochondriële ziekten bekend, die meestal via de maternale lijn worden overgeërfd. In het ergste geval leiden deze tot onder andere neurologische/neuromusculaire aftakeling, doofheid, aantasting van het gezichtsvermogen, en myopathie, ook van het hart. Alle kinderen van een vrouw die lijdt aan of draagster is van gemuteerde mitochondria lopen een sterk verhoogd risico op een ernstige ziekte. De reguliere prenatale diagnostiek biedt hier geen soelaas: alle vruchten zullen afwijkend maternaal mtDNA hebben.

Voor paren die het risico dat zij een aangedaan kind krijgen willen beperken, maar wel genetisch-eigen kinderen willen, is al enkele jaren geleden de optie van kerntransplantatie geopperd.¹⁶¹ (De term 'genetisch-eigen' moet men hier overigens met een korreltje zout

nemen; het eventuele kind zal immers het mtDNA erven van een eiceldonor.) Recentelijk werd geopperd dat ook (eerst) een andere, eveneens vooralsnog theoretische, preventieve optie kan worden overwogen: eicel-selectie, gericht op een selectieve bevruchting. (persoonlijke mededeling dr. H. Smeets) Om te beginnen enkele kanttekeningen bij deze laatste methode.

De achterliggende hypothese is dat draagsters van mutaties in het mtDNA waarschijnlijk ook eicellen met (zeer) weinig van deze mutaties hebben. Door aspiratie van een beetje cytoplasma van haar eicellen zou dit getest kunnen worden op de aanwezigheid van gemuteerd mtDNA. Dit is eigenlijk een vorm van preconceptionele PGD, waarbij de term diagnostiek ruim moet worden genomen - het betreft een indirecte risicoschatting. Zit in het cytoplasma van een eicel (vermoedelijk) weinig of geen gemuteerd mtDNA, dan zou selectieve bevruchting een optie kunnen zijn. Zodoende zou men de kans op een gezond kind sterk kunnen verhogen. Het vermoeden dat deze methode haalbaar kan zijn lijkt onlangs te zijn bevestigd in (kleinschalig) onderzoek. Van een draagster van een specifieke mutatie in het mtDNA, geassocieerd met het Leigh syndroom, werden zeven eicellen onderzocht. In zes eicellen bleek veel gemuteerd mtDNA aanwezig, maar in één eicel was de mutatie niet aantoonbaar.¹⁶²

Bij een aantal draagsters in ons land blijkt belangstelling te bestaan voor (de ontwikkeling van) deze methode van eicelselectie. (persoonlijke mededeling dr. H. Smeets) Het is te vroeg om te beoordelen of dit type eicelselectie in de toekomst inderdaad klinisch toepasbaar kan zijn. Eerst is meer fundamenteel onderzoek nodig. Een a priori, categorisch, moreel bezwaar tegen een toekomstige klinische toepassing lijkt niet goed verdedigbaar; het betreft een preconceptionele methode om in principe ernstige ziekten te voorkómen. Bij de ethische toetsing van een protocol voor een eventuele toekomstige clinical trial zal vooral aan de orde moeten komen of de pre-klinische research aannemelijk heeft gemaakt dat eicelselectie bij draagsters van mutaties in mtDNA voldoende betrouwbaar is, en dat voldoende 'goede' eicellen over blijven voor een succesvolle behandeling. Het is denkbaar dat de methode bruikbaar blijkt te zijn voor sommige draagsters van gemuteerd mtDNA, maar niet of nauwelijks voor andere draagsters. Een reden voor deze mogelijkheid is de hypothese dat sommige typen van mutaties in mtDNA veel 'agressiever' zijn, en óók als zij slechts in minuscule hoeveelheden aanwezig zijn in het cytoplasma een groot gezondheidsrisico inhouden voor het nageslacht. Mocht dit worden bevestigd, dan groeit waarschijnlijk de belangstelling voor (onderzoek naar de haalbaarheid van) de tweede preventieve optie: (voor-)kerntransplantatie.¹⁶³

Deze toepassing komt er op neer dat de defecte mitochondria van een bevruchte of onbevruchte eicel van een draagster middels transplantatie worden vervangen door normale mitochondria, afkomstig van een donoreicel. Het toekomstige kind zou zodoende alle 'nucleaire' genen (uit de celkern) van de beide 'wensouders' hebben, maar niet de gemuteerde mitochondria van de aanstaande moeder, zodat het toekomstige kind niet behept zal zijn met een mitochondriële ziekte.

Bij deze procedure zijn enkele varianten denkbaar:

- men transplanteert de kern van een onbevuchte eicel van een draagster naar een ontkernde donor-eicel¹⁶⁴;
- men transplanteert de pronuclei van een 'half-bevuchte' eicel (de zygote) van een draagster naar een ontkernde donor-eicel;
- men transplanteert de celkern van een blastomeer van een embryo van een draagster naar een ontkernde donor-eicel.¹⁶⁵

Het is hier niet de plaats voor een omvattende prospectieve ethische analyse van dit type kerntransplantatie. Voor de ethische evaluatie van PGD is vooral van belang of aan de eventuele toekomstige toepassing van kerntransplantatie een argument kan worden ontleend om PGD als onverantwoord te beschouwen. Mijn antwoord is analoog aan mijn repliek op de vergelijkbare versie van het argument van het hellend vlak met betrekking tot kiembaangetherapie van nucleair DNA. Genoemde vraag kan slechts bevestigend worden beantwoord wanneer men uitgaat van de twee volgende premissen:

1. (voor-)kerntransplantatie ten behoeve van de preventie van mitochondriële ziekten is moreel onaanvaardbaar;
2. afzien van PGD is nodig om een dergelijke kerntransplantatie in de toekomst effectief te voorkómen.

Welnu, de tweede premisse is (opnieuw) evident onjuist; indien men dit type kerntransplantatie wil voorkómen volstaat een verbod daarvan (of een moratorium) - het is niet nodig daartoe PGD af te wijzen of te verbieden. Het argument van het hellend vlak is hiermee ontkracht.

Een ethische evaluatie van de eerste premisse is van groot belang.¹⁶⁶ Ik volsta hier met enkele kanttekeningen bij één aspect: de (vermeende) link met kloneren. Over de vraag of dit type kerntransplantatie een vorm van kloneren is lopen de meningen uiteen. De ontwikkelingsbioloog De Laat beantwoordt deze vraag positief, blijkens zijn recente pleidooi om op het voorgenomen verbod van kloneren bij de mens een uitzondering te maken voor de onderhavige 'gentherapeutische' toepassing van kerntransplantatie.¹⁶⁷ De Britse arts Pembrey echter benadrukt dat deze toepassing niets te maken heeft met kloneren, want zij heeft niet als doel de productie van genetisch-identieke individuen, maar de preventie van ernstige erfelijke aandoeningen.¹⁶⁸ Om dezelfde reden kwalificeerde ik deze toepassing van kerntransplantatie eerder als een schijngestalte van kloneren.¹⁶⁹ Ook de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen bleek onlangs deze mening toegeedaan.¹⁷⁰

Bij nader inzien lijkt mij een gedifferentieerder antwoord nodig. Zou men de kern van een onbevuchte eicel transplanteren of de beide voorkernen van een zygote, dan is er géén sprake van kloneren - immers, er vindt dan geen productie van genetisch-identieke individuen plaats. Transplanteert men echter de kern van een of meer blastomeren, dan is er wél sprake van kloneren, meer in het bijzonder 'embryo cloning' (EC). De volgende vraag is of het gaat om 'reproductive embryo cloning' (REC) of om 'non-reproductive

embryo cloning' (NREC). Indien men meerdere celkernen van één embryo zou transplanteren, en de aldus verkregen embryo's - die althans wat betreft hun nucleaire DNA identiek zijn - zou terugplaatsen, dan doet men mogelijk een genetisch (vrijwel) identieke meerling ontstaan - er is dan sprake van REC (zie paragraaf 5.2.3). Echter, men kan de geboorte van een identieke meerling voorkómen door van het embryo slechts één enkele celkern te transplanteren, of door een genetisch-identiek embryo pas terug te plaatsen als de eerste transfer niet tot de geboorte van een kind heeft geleid. Bij dit beleid is er sprake van NREC. De morele prijs die men voor de variant NREC betaalt is de vernietiging van het (levensvatbare 'restant' van het 'primaire') embryo waarvan men een kern transplanteert of van eventuele ingevroren identieke embryo's (als men meerdere kernen heeft getransplanteerd). De ethische evaluatie van EC in de context van 'gentherapeutische' kerntransplantatie vereist dus onder andere een afweging van enerzijds het morele belang van het beperken van de destructie van embryo's tegen anderzijds het vermeende morele belang van het achterwege laten van het doen ontstaan van identieke meerlingen. Wat hier ook van zij - een wet die, teneinde kloneren bij de mens tegen te gaan, (voor-)kerntransplantatie in het kader van de menselijke voortplanting categorisch zou verbieden, schiet haar doel voorbij.

5.3 Conclusies en aanbevelingen

PGD en PGS vormen een complexe werkelijkheid: er bestaan experimentele en niet-experimentele -, invasieve en niet-invasieve -, pre-, intra-, en postconceptionele toepassingen toepassingen. Door de grote activiteit die binnen het subspecialisme van de 'pre-implantatie genetica' wordt ontplooid zullen niet alleen regelmatig nieuwe testmethoden en nieuwe hulptechnieken voor PGD worden ontwikkeld, maar ook nieuwe vormen van PGS, zowel invasieve als niet-invasieve. Bovendien moet men terdege rekening houden met de mogelijkheid van genetische (embryo-)therapie, eventueel in de vorm van kerntransplantatie. De uitdaging voor de ethiek bestaat erin om door tijdige reflectie een bijdrage te leveren aan een integrale 'preimplantation technology assessment'.

Op basis van het verrichte onderzoek kom ik tot de volgende conclusies en aanbevelingen (de nummering sluit aan bij de nummering van de subparagrafen van paragraaf 5.2):

1. De ontwikkeling van PGD is, net als destijds de introductie van de reguliere IVF, nauw verweven met pre-klinische research met (dierlijke en) menselijke embryo's. Aangezien tussen het gebruik van rest-embryo's in research enerzijds en het doen ontstaan van embryo's voor research anderzijds vanuit ethisch oogpunt geen doorslaggevend (maar slechts een gradueel) verschil bestaat, kan ook het laatste (onder nader te bepalen, strikte voorwaarden) aanvaardbaar zijn, mede gezien de aantoonbare klinische relevantie van het

doen ontstaan van embryo's voor bepaalde vormen van onderzoek. Mogelijke risico's voor kandidaat-donoren van eicellen vormen geen categorisch bezwaar tegen het doen ontstaan van embryo's voor research, maar nopen wel tot terughoudendheid.

2. De vermeende plicht tot het 'terugplaatsen' van ieder IVF-embryo is ethisch hoogst problematisch, zelfs indien men de premisse, dat ieder embryo in hoge mate beschermwaardig is, onderschrijft. Indien het aanvaardbaar en toelaatbaar is dat (aanstaande) ouders een foetus met een ernstige afwijking laten aborteren moeten zij ook de mogelijkheid hebben te kiezen voor (post-conceptionele) PGD, gericht op een selectieve transfer.

3. Aan de vermeende totipotentie van individuele blastomeren kan - op wetenschappelijke en ethische gronden - geen steekhoudend argument worden ontleend om invasieve, postconceptionele PGD categorisch te veroordelen. Evenmin vormt de (theoretische) mogelijkheid dat embryosplitsing in de toekomst kan worden gebruikt voor 'reproductive embryo cloning' een valide bezwaar tegen blastomeerbiopsie in het kader van PGD.

4. Bij de beoordeling van PGD moet worden gewaakt voor de valkuil van de 'the sooner, the better assumption'. Even aanvechtbaar is een paternalistische kritiek op PGD. Waar het om gaat is dat belangstellenden op basis van adequate, afgewogen informatie over de respectievelijke voor- en nadelen van de verschillende opties een weloverwogen keuze kunnen maken, die het best past bij hun eigen preferenties. De relatieve belasting van PGD wordt waarschijnlijk in belangrijke mate beïnvloed door de (on-)vruchtbaarheid van het individuele paar.

5. Het is onvermijdelijk dat de voortgang van het Human Genome Project regelmatig leidt tot discussie over de te hanteren indicaties. De gangbare toetsen bij de toegang tot prenatale diagnostiek zijn ook relevant bij de toegang tot PGD. Het criterium 'ernst van de afwijking' is moreel relevant, maar moeilijk te operationaliseren. In feite is het een 'pars pro toto'; moreel relevant zijn drie aspecten die in hun onderlinge samenhang moeten worden gewogen: de ernst van de ziekte, de 'age of onset', en de penetrantie van de betreffende afwijking. Prenatale diagnostiek van behandelbare ziekten van de kindereleeftijd en van 'late onset' ziekten is - om begrijpelijke redenen - omstreden, maar niet bij voorbaat en in alle gevallen onverantwoord.

Aangezien de argumenten om voor PGD striktere indicaties te hanteren dan voor de reguliere prenatale diagnostiek voor een deel incoherent, en voor een deel wankel zijn, wordt geconcludeerd dat aandoeningen en afwijkingen die 'ernstig genoeg' zijn om in aanmerking te komen voor prenatale diagnostiek ook in aanmerking (moeten) komen voor PGD. De bepleite gelijkenschakeling van indicatiegebieden zou niet moeten gelden met betrekking tot vruchtbare vrouwen die vanwege hun hogere leeftijd een verhoogde kans hebben op het krijgen van een chromosomaal afwijkend kind.

De vraag of voor PGD - in het licht van de geringere beschermwaardigheid van het prille embryo - (iets) ruimere indicaties zouden mogen gelden dan voor de reguliere prenatale diagnostiek vergt een nadere discussie.

Ten aanzien van 'non-disclosure' PGD geldt vermoedelijk: 'Das mag in der Theorie

richtig sein, taugt aber nicht für die Praxis'.

6. In de context van PGD kan de vraag: 'wat te doen met bijkomende bevindingen?' meer op de voorgrond treden dan in de context van de reguliere prenatale diagnostiek. Met betrekking tot embryo's die drager zijn van een recessief erfelijke ziekte zijn drie opties mogelijk: a) de informatie negeren, b) de drager-embryo's 'uitselecteren', of c) de niet-dragers 'pre-selecteren'. Het verschillende gewicht van de problematiek bij enerzijds autosomaal - en anderzijds geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten laat ruimte voor een gedifferentieerd beleid. Wat betreft embryo's die drager zijn van autosomaal recessief erfelijke afwijkingen moet de keuze gaan tussen de eerste en de derde beleidsoptie. Bij dragerschap van geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten ligt de derde optie (pre-selectie) ongetwijfeld meer voor de hand dan bij het andere type dragerschap. De vraag of met betrekking tot vrouwelijke embryo's die drager zijn van geslachtsgebonden ziekten óók de tweede optie verantwoord kan zijn, vergt nader ethisch onderzoek.

In ieder geval moet de arts het transferbeleid met betrekking tot drager-embryo's voorafgaand aan PGD bespreken met het paar, zodat conflictsituaties zoveel mogelijk worden voorkómen.

7. In 'high risk' situaties kan het verdedigbaar zijn dat artsen preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek van een of beide 'wensouders' als voorwaarde stellen voor toegang tot medische hulp bij voortplanting. Afhankelijk van de uitkomst daarvan, kan het verdedigbaar zijn dat de arts, met een beroep op de belangen van het toekomstige kind, hulp bij voortplanting weigert, ofwel slechts hulp biedt aan paren die opteren voor PGD (of prenatale diagnostiek). Om dezelfde reden is de vrijheid van aanstaande ouders om zelf consequenties te verbinden aan de uitslag van PGD geclausuleerd - artsen kunnen niet worden verplicht om afwijkende embryo's terug te plaatsen.

Om te voorkómen dat de verantwoordelijkheid van de arts onttaardt in een dubieus 'preventief perfectionisme', en leidt tot een disproportionele inperking van de vrije toegang tot hulp bij voortplanting (voor mensen met een indicatie), is een nadere discussie terzake van belang.

8. Routinematige aneuploidie-screening in het kader van IVF is, hoewel zeker niet a priori onaanvaardbaar, prematuur. De vele onzekerheden betreffen onder andere de effectiviteit en doelmatigheid van deze screening, de ideale 'timing' van een dergelijke screening, de veiligheid van het bioteren van poollichaampjes, de biologische betekenis van mozaïcismen, en de keuze van de te onderzoeken chromosomen.

Ook wat betreft de varianten van PGS (pre- intra- of post- conceptioneel) moet men de valkuil van de 'the sooner, the better'-assumption vermijden; het gaat steeds om een afweging van verschillende relevante aspecten.

9. Bij de ethische beoordeling van eventuele toekomstige combinatie-testen in het kader van PGD moet men een onderscheid maken tussen brede en smalle (dat wil zeggen aan een concrete, meerledige problematiek gerelateerde) combinaties. Aan brede combinatie-PGD kleven zoveel problemen, onder andere met betrekking tot de (in)validiteit van de

vereiste informed consent, dat moet worden betwijfeld of dit een aanwinst zou zijn. Reëler (in de zin van relevanter voor de kliniek) is de waarde van eventuele smalle combinatie-PGD, al kunnen ook daarbij, afhankelijk van de kenmerken waarnaar men zou (willen laten) zoeken, indringende ethische vragen rijzen.

10. In de toekomst behoort wellicht ook kiembaangetherapie tot de mogelijkheden. Deze optie speelt als het ware een dubbelrol in het ethisch debat over PGD. Toekomstige kiembaangetherapie is zowel een pseudo-rechtvaardiging van - als een pseudo-bezwaar tegen PGD.

(Voor-)kerntransplantatie zou in de toekomst een mogelijkheid kunnen bieden tot preventie van mitochondriële ziekten. Afhankelijk van de gehanteerde methode kan er sprake zijn van het kloneren van embryo's. Dit maakt een ethische analyse te meer van belang. Een wet die, teneinde kloneren van de mens tegen te gaan, (voor-)kerntransplantatie in het kader van de menselijke voortplanting categorisch zou verbieden, schiet haar doel voorbij.

Dit hoofdstuk is gebaseerd op (niet gepubliceerd) onderzoek dat werd gesubsidieerd door het ministerie van VWS (1997).

Noten

1. Wert G de. Ethik der Praeimplantationsdiagnostik: Ein gordischer Knoten. Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics 1996;1,no.1:9-13.

2. Edwards R, Steptoe P. Een kwestie van leven. Het verhaal van de eerste reageerbuisbaby door de artsen zelf verteld. Utrecht: Veen, 1980.

3. Wert G de, Geraedts JPM. IVF, pre-embryo-research en ethiek. Metamedica 1988;76:106-123; Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1989; Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Rijswijk, 1998.

4. Om hiervan een indruk te geven geef ik enkele voorbeelden. Deze hebben achtereenvolgens betrekking op onderzoek naar de mogelijkheden van biochemische analyse van het embryo, onderzoek naar de mogelijkheden tot genetische analyse, en onderzoek naar de effecten van de diverse biopsie-technieken. Omdat sommige studies betrekking hebben op verschillende van deze aspecten, is enige overlap in dit overzicht onvermijdelijk.

- biochemische analyse:

a. Onderzoek naar de mogelijkheid van PGD van het Lesch-Nyhan syndroom (Braude P, Monk M, Pickering S, et al. Measurement of HPRT activity in the human unfertilized oocyte and pre-embryo. Prenatal diagnosis 1989;9:839-850.)

Het Lesch-Nyhan syndroom is een geslachtsgebonden recessief-erfelijke aandoening, die wordt veroorzaakt door een tekort aan hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT). De ziekte wordt gekenmerkt door o.a. mentale retardatie en auto-mutilatie. Jongens die aan de ziekte lijden bereiken zelden de volwassen leeftijd. In een muis-model voor deze aandoening bleek het mogelijk om via biochemisch onderzoek van cellen die gebiopteerd waren in het achtcellig stadium en in het blastocyste-stadium embryo's met en zonder deze afwijking te onderscheiden. De diagnose werd telkens bevestigd door de embryo's in de baarmoeder te plaatsen en bij de pasgeboren muizen het onderzoek te herhalen. Op basis van deze gunstige resultaten werd besloten te onderzoeken of deze test ook bruikbaar was voor PGD van het Lesch-Nyhan syndroom bij de

mens. Het onderzoek wees uit dat HPRT weliswaar kan worden gemeten in gebiopteerde cellen van 4- en 8-cellige menselijke embryo's en in cellen van de blastocyste, maar dat de test onbruikbaar is voor diagnostiek, omdat het aanwezige HPRT waarschijnlijk niet wordt aangemaakt door genen van het prille embryo maar afkomstig is van de moeder. De genetische controle van de expressie van HPRT bij het menselijke embryo lijkt dus sterk te verschillen van het muismodel.

b. Onderzoek naar betha-glucuronidase (B-gluc) activiteit in muizen-embryo's en menselijke voortplantingscellen (Van Blerk M, Lissens W, Nijs M, et al. *Bètha-glucuronidase activity in mouse oocytes, mouse preimplantation embryos, and human gametes. Prenatal Diagnosis* 1991;11:509-512.)

B-gluc-deficiëntie is een autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekte. In het kader van onderzoek naar de mogelijkheid van PGD bij de muis werd de vroege expressie van B-gluc bestudeerd. De bepaling ervan bij het muizen-embryo bleek pas mogelijk vanaf het morula-stadium. B-gluc kon ook worden aangetoond bij onbevuchte menselijke eicellen, zij het met een grote spreiding. Verder onderzoek met menselijke embryo's zal volgens de onderzoekers opheldering verschaffen over de vroege expressie van B-gluc en over de (on-)mogelijkheid van biochemische PGD van deze aandoening.

c. Onderzoek naar de opname van glucose en pyruvaat door menselijke eicellen en embryo's (Hardy K, Hooper M, Handyside A, et al. *Non-invasive measurement of glucose and pyruvate uptake by individual human oocytes and preimplantation embryos. Human Reproduction* 1989;4:188-191.)

Gebruikmakend van gedoneerde eicellen en 'surplus' embryo's onderzocht men variaties in de opname van glucose en pyruvaat uit het kweekmedium tijdens de eerste zes dagen van de ontwikkeling. Eerder onderzoek met muizen-embryo's toonde aan dat pyruvaat voornamelijk tijdens de eerste delingen wordt opgenomen en dat vanaf het morula-stadium glucose wordt opgenomen. De 'nutrient consumption' door menselijke embryo's blijkt aanmerkelijk daarvan te verschillen. De belangrijkste bevinding van het onderhavige onderzoek is dat de opname van pyruvaat door menselijke embryo's die het blastocyste-stadium niet bereikten (ten gevolge van 'cleavage arrest') duidelijk lager was dan de opname door embryo's die zich wel normaal verder ontwikkelden tot dat stadium. De opname van pyruvaat zou dus wellicht een additioneel criterium kunnen zijn bij de selectie van (levensvatbare) embryo's ten behoeve van de transfer.

- genetische analyse:

d. Onderzoek naar de mogelijkheid van geslachtsbepaling

bij menselijke embryo's door middel van de PCR-methode (Handyside A, Pattinson J, Penketh R, et al. *Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. Lancet*, 18 febr.1989, 347-349.)

Onderzoek van West c.s. heeft aangetoond dat een succesvolle geslachtsbepaling bij menselijke embryo's mogelijk is. Door de gehanteerde methode werd het embryo echter vernietigd, waardoor deze niet bruikbaar is voor toepassing in de kliniek. Het onderhavige onderzoek betreft de mogelijkheid van een niet-destructieve geslachtsbepaling. Bij 38 embryo's werd een cel gebiopteerd in het 6- tot 10-cellig stadium. Het geslacht werd in eerste instantie bepaald door middel van vermenigvuldiging van een DNA-sequentie die specifiek is voor het Y-chromosoom. Bij de 'normale' embryo's (met twee pronuclei) kon de uitslag van de geslachtsbepaling in alle gevallen worden bevestigd door andere diagnostische methoden. De biopsie en de geslachtsbepaling via de PCR konden in acht uur worden verricht. Dit betekent dat langs deze weg geselecteerde vrouwelijke embryo's nog op de dag van het onderzoek in de baarmoeder zouden kunnen worden geplaatst. De gevolgde strategie maakt dan ook dat het niet nodig is om het embryo, in afwachting van de uitslag van het diagnostisch onderzoek, in te vriezen. De gebiopteerde embryo's bleken zich ongeveer even vaak tot blastocysten te ontwikkelen als niet-gemanipuleerde embryo's. Een goede morfologische ontwikkeling van de gebiopteerde embryo's is echter geen bewijs dat zij zich ook met succes kunnen innestelen en verder ontwikkelen. Nader onderzoek moet uitwijzen of het aantal (en de verdeling van de) cellen in het blastocyste-stadium vergelijkbaar is met het aantal cellen van niet-gebiopteerde embryo's.

e. Onderzoek naar de mogelijkheid van geslachtsbepaling bij het menselijke embryo met behulp van fluorescerende in situ hybridisatie (FISH) (Griffin D, Handyside A, Penketh R, et al. *Fluorescent in-situ hybridization to interphase nuclei of human preimplantation embryos with X and Y chromosome specific probes. Human Reproduction* 1991;6:101-105.)

Geslachtsbepaling door middel van FISH met DNA-probes die specifiek zijn voor het X- en het Y-chromosoom kan een alternatief zijn voor geslachtsbepaling door middel van de PCR-methode. Deze laatste methode kan leiden tot een onjuiste geslachtsbepaling. Bovendien is FISH toepasbaar voor het aantonen van numerieke chromosoomafwijkingen.

- de effecten van de diverse biopsiemethoden:

f. Onderzoek naar de mogelijkheid van trofoblast-biopsie bij blastocysten van de zijde-aap (Summers P,

Campbell J, Miller M. Normal in-vivo development of marmoset monkey embryos after trophectoderm biopsy. *Human Reproduction* 1988;3:389-393.)

Doel van het onderzoek was te bezien of trofoblast-biopsie de normale ontwikkeling van het embryo niet verstoort en of de gebiopteerde cellen in vitro kunnen worden doorgekweekt, zodat voldoende materiaal beschikbaar is voor de diagnostiek. De resultaten laten voor het eerst zien dat trofoblast-biopsie in een primaten-model de normale ontwikkeling en de geboorte van gezonde nakomelingen niet in de weg staat. Tevens blijkt het -in tegenstelling tot bijvoorbeeld bij het guineese biggetje- mogelijk om de gebiopteerde cellen in vitro door te kweken als/tot een 'trophoblast vesicle', op voorwaarde dat men meer dan dertig cellen afneemt. De onderzoekers concluderen dat de gehanteerde methode veelbelovend is voor PGD van ernstige aandoeningen bij de mens (alsmede voor geslachtsbepaling in het kader van embryo transfer-programma's die gericht zijn op het behoud van bedreigde primaten).

g. Onderzoek naar de effecten van biopsie bij het 8-cellig menselijk embryo (Hardy K, Martin K, Leese H, et al. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. *Human Reproduction* 1990;5:707-714.)

Voor een accurate gen-diagnostiek door middel van de PCR-methode is het wellicht nodig meer dan een cel te bioteren. Dit onderzoek betreft de effecten van de biopsie van een of twee cellen in het 8-cellig stadium op de levensvatbaarheid en de ontwikkeling in vitro. De levensvatbaarheid van gebiopteerde embryo's werd geëvalueerd door middel van dagelijkse niet-invasieve metingen van de opname door het embryo van glucose en pyruvaat. Bovendien onderzocht men het delingstempo van de cellen van gebiopteerde embryo's, alsmede de verdeling van de cellen over de trofoblast en de ICM in het blastocyste-stadium. Het onderzoek wijst uit dat de biopsie geen nadelige invloed heeft op het percentage embryo's dat zich ontwikkelt tot blastocysten. Dit percentage stak zelfs gunstig af tegen het percentage niet-gebiopteerde embryo's dat zich tot dit stadium ontwikkelt. De opname van glucose en pyruvaat door de gebiopteerde embryo's blijkt weliswaar lager te zijn dan in de controle-groep, maar de verminderde opname staat in verhouding tot de gereduceerde celmassa. Het aantal cellen in het blastocyste-stadium was eveneens lager dan in de controle-groep, maar ook deze vermindering stond in verhouding tot de met de biopsie gegeven reductie van de celmassa. Dit wijst er op dat het delingstempo van de cellen niet nadelig was beïnvloed door de biopsie. Bovendien was de vermindering van het aantal cellen van de blastocyste gelijk verdeeld over de trofoblast en de ICM, zodat de ratio van trofoblast: ICM-cellen ongewijzigd was. Dit laatste is van belang omdat het embryo ontstaat uit de ICM. Van een disproportionele reductie van het aantal cellen van de ICM lijkt dus, in tegenstelling tot na biopsie van een cel van 4-cellige muizen-embryo's, geen sprake te zijn. De onderzoekers concluderen dat het wegnemen van een of twee cellen in het 8-cellig stadium geen nadelige invloed heeft op de verdere ontwikkeling in vitro en dat deze biopsie-methode gebruikt zou kunnen worden voor PGD.

5. Medical Research Council. Human Fertilisation and Embryology bill. A response to the second reading debate in the House of Lords, febr. 1990. Zie ook: Wert G de. Pre-implantatie diagnostiek, selectieve implantatie en ethiek. In: Wert G de, Beaufort I de, red., *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991, 75-112.

6. Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.

7. Edwards RG, Beard HK. Oocyte polarity and cell determination in early mammalian embryos. *Molecular Human Reproduction* 1997;3:863-905.

8. De literatuur die de laatste jaren over dit thema is verschenen is zeer omvangrijk. Ik noem slechts: De Wert, Geraedts, a.w.; Singer P, Kuhse H, Buckle S, et al., eds., *Embryo experimentation*. Cambridge, etc.: Cambridge University Press, 1990; Reinders JS. De bescherming van het ongeboren leven. Morele en godsdienstige overwegingen bij experimenten met menselijke embryo's. Baarn: Ten Have, 1993; Evans D, ed., *Conceiving the embryo. Ethics, law and practice in human embryology*. The Hague/London/Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1996.

9. Onder aanhangers van het metafysisch persoonsbegrip bestaat de nodige steun voor de opvatting dat in ieder geval in de eerste twee weken na de bevruchting nog niet van een persoon kan worden gesproken. Een belangrijk argument voor deze positie is dat in deze fase nog geen sprake is van een individuele representant van de menselijke soort, ook niet in minuscule vorm; het embryo kan zich nog splitsen in een tweeling, en twee embryo's kunnen nog versmelten tot één embryo. Zie bijvoorbeeld: McCormick R. Who or what is the preembryo? *Kennedy Institute of Ethics Journal*, march 1991, 1-15; Dunstan, G: Pre-embryo research.

10. Zie bijvoorbeeld de monografie van Reinders, a.w.
11. McLaren A. IVF: regulation or prohibition? *Nature* 1989;342:469-470.
12. Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Strasbourg, 1996.
13. Wert de, a.w. (noot 5)
14. Dit standpunt is onlangs ook ingenomen door de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF. Zie: Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.
15. Gerrand N. Creating embryos for research. *Journal of Applied Philosophy* 1993;10:175-187.
16. Wert de, a.w.
17. Cfr. Wert G de, Evers J.L.H. Eiceldonatie: de schaarse voorbij? *Ethische overwegingen*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1993;137:2155-2158.
18. Tijnstra T, Geraedts J.P.M., Heringa M.P. Meningen van vrouwen over eiceldonatie voor pre-embryo-onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1991;135:896-898.
19. Cha K, Koo J, Ko J, et al. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertility and Sterility* 1991;55:109-113.
20. Zie: Wert de, Evers, a.w. Zie ook: Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w.
21. Wert de, a.w. (noot 5)
22. Wu J, Zhang L, Liu P. A new source of human oocytes: preliminary report on the identification and maturation of human preantral follicles from follicular aspirates. *Human Reproduction* 1998;13:2561-2563.
23. Edwards R.G., Beard H.K. A simple new source of human follicles and oocytes (editorial). *Human Reproduction* 1998;13:2337.
24. Braude P. Embryo therapy: what can be done? In: Bromham D.R., Dalton M.E., Jackson J.C., Millican P.J.R., eds., *Ethics in reproductive medicine*. London, etc.: Springer Verlag, 1992, 1-9.
25. Zo bijvoorbeeld: Verlinsky Y, Pergament E, Binor Z, et al. Genetic analysis of human embryos prior to implantation: future applications of in vitro fertilization in the treatment and prevention of human genetic disease. In: Feichtinger W, Kemeter P, eds., *Future aspects in human in vitro fertilization*. Heidelberg: Springer Verlag, 1987, 262-266.
26. Iglesias I. IVF and justice. Moral, social and legal issues related to human IVF, London 1990.
27. Zie bijvoorbeeld Fishel S. Assisted conception in the human - the embryological view. In: Evans, a.w., 13-26.
28. Toch verschillen zelfs hierover de meningen. Tijdens een congres enkele jaren geleden legde Edwards, de 'vader' van IVF, deze problematiek voor aan de Duitse ethicus Reiter, die eerder de onvoorwaardelijke plicht tot (toestemming in) transfer van *ieder* embryo had verdedigd. Reiter antwoordde: 'I personally would not claim the right to decide whether an embryo should continue to live. Let natural selection take its course.' Zie de discussie in: Bertazzoni U, Fasella P, Klepsch A, Lange P, eds., *Human embryos and research*. Proceedings of the European Bioethics Conference Mainz 1988. Frankfurt/New York: Campus Verlag, 1990, p.120;188.
29. Zie in verband met de rechtvaardiging van prenatale diagnostiek bijvoorbeeld: Eibach U. Experimentierfeld: Werdendes Leben. Eine ethische Orientierung. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 1983; Kuitert H.M. Het voorkomen van leed. Nut, waarde en doel van erfelijkheidsvoorlichting. In: id; mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen. Baarn: Ten Have, 1989,168-176; Wert G de. Prenatale diagnostiek en selectieve abortus. Enkele ethische overwegingen. In: Have H ten, red., *Ethiek en recht in de gezondheids-*

zorg, 1990, Deel XVI, 121-153; Berg van den, Boer van den H. De juiste keuze. Morele dilemma's van toekomstige ouders. RU Leiden 1997 (proefschrift).

30. De vraag of het 'uitsélectioneren' van afwijkende embryo's (niet alleen aanvaardbaar, maar soms zelfs) moreel verplicht is, blijft hier buiten beschouwing. Zie: Glannon W. Genes, embryos, and future people. *Bioethics* 1998;12:187-211.

31. Zie bijvoorbeeld: Durban M, Benet J, Sarquella J, et al. Chromosome studies in first polar bodies from hamster and human oocytes. *Human Reproduction* 1998;13:583-587.

32. Gesetz zum Schutz von Embryonen vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I S.2746).

33. Wetenschappelijk Instituut voor het CDA: Genen en Grenzen, Den Haag 1991.

34. Vgl. Welie JVM. Ethiek en wetgever. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1993;3:66-67. Ook het recente leerboek *Medische Ethiek* suggereert dat het instrumenteel gebruik van totipotent 'cellen' een (problematisch) kenmerk is van alle PGD. Zie: Have HAMJ ten, Meulen RHJ ter, Leeuwen E van. *Medisch Ethiek*. Houten/Diegem: Bohn, Stafleu, Van Loghum, 1998 (m.n. p.86-87;330).

35. Beier HM. Die Totipotenz menschlicher Blastomeren ist zeitlich eng begrenzt. *GYNE. Fachzeitung für praktische Frauenheilkunde und allgemeine Medizin*. 1996;17:233-242.

36. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996;380:64-66.

37. McLaren A. A note on 'totipotency'. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1997;2,no.1:7.

38. Cohen J, Talansky B. Micromanipulation: a tool for studying preimplantation development. In: Cohen J, Malter M, Talansky B, Grifo J, eds., *Micromanipulation of human gametes and embryos*. New York 1992, 25-46.

39. Geber S, Winston RML, Handside AH. Proliferation of blastomeres from biopsied cleavage stage human embryos in vitro: an alternative to blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis. *Human Reproduction* 1995;10:1492-1496.

40. Verlinsky et al., a.w. (zie noot 25)

41. Hall J, et al. Experimental cloning of human polyploid embryos using an artificial zona pellucida. The American Fertility Society conjointly with the Canadian Fertility and Andrology Society, program supplement, 1993. Abstracts of the scientific oral and poster sessions, Abstract 0-001, s1.

42. Illustratief hiervoor is de 'Rathenau Special' die naar aanleiding van een hoorzitting over klonen en kloneren werd uitgebracht door het Rathenau Instituut (Rathenau Special, mei 1988), en de notitie 'Wetenschappelijk debat over kloneren' van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Commissie Dierpoeven, Transgenese en Biotechnologie (Amsterdam, juli 1998). Zie voor een pleidooi voor een verbreding van de agenda voor het ethisch debat over kloneren bij de mens: Wert G de. Kloneren bij de mens: ethische reflecties bij mogelijke toepassingen. In: Verslag Symposium Kloneren. Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Nederlands Instituut voor Biologie, 1998, 33-36.

De morele standpunten over het kloneren van (menselijke) embryo's in het kader van IVF lopen sterk uiteen. Zo vindt een grote meerderheid van de Amerikaanse NABER commissie embryo-splitsing moreel aanvaardbaar, op voorwaarde dat de ontstane embryo's niet worden beschadigd of vernietigd. (National Advisory Board on Ethics in Reproduction: Report on human cloning through embryo splitting: an amber light. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1994;4:251-282.) In ons land oordeelde de Gezondheidsraadcommissie 'Kunstmatige Voortplanting' echter dat embryo-splitsing in het kader van de infertiliteitsbehandeling 'ethisch ontoelaatbaar' is. (Gezondheidsraad. *Kunstmatige voortplanting*. 's-Gravenhage, 1986.) Opvallend is dat dit standpunt niet werd onderbouwd. Er bestaat overigens onduidelijkheid over de vraag of embryo-splitsing inderdaad zou (kunnen) leiden tot een grotere succeskans van IVF. Tegen deze achtergrond pleiten sommigen voor pre-klinische experimenten met menselijke embryo's. (Zie bijvoorbeeld: Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ethical considerations of assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility* 1997;76, Suppl.1:4s-5s.) Dergelijke pleidooien zijn prematuur. Pre-klinische experimenten zijn pas te rechtvaardigen nadat in een voorafgaande ethische discussie is geconcludeerd dat 'reproductive embryo cloning' verantwoord kan zijn.

43. Zie: Wert G de, Geraedts J. Kloneren bij de mens en ethiek: het embryo als casus (Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, in druk).
44. Zie bijvoorbeeld: Council of Europe. Additional protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine on the prohibition of cloning human beings. 1997. Dit protocol is inmiddels door de Nederlandse regering ondertekend - terwijl de ethische discussie over onder andere 'reproductive embryo cloning' in ons land nog moet beginnen.
45. Boss J. First trimester prenatal diagnosis: earlier is not necessarily better. *Journal of Medical Ethics* 1994;20:146-151.
46. Zie voor de risico's van IVF: Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Rijswijk, 1997. In theorie is het mogelijk (postconceptionele) PGD te ontkoppelen van IVF, nl door de diagnostiek te verrichten bij embryo's die in vivo zijn ontstaan en vervolgens uit de baarmoeder zijn gespoeld ('lavage'). (Deze benadering is uiteraard slechts mogelijk bij vruchtbare paren.) De kans dat een aldus verkregen blastocyste zich na terugplaatsing innestelt is aanzienlijk hoger dan na IVF, namelijk ongeveer 50%. Het enthousiasme van sommige onderzoekers voor deze benadering is echter om twee redenen voorbarig. In de eerste plaats lijkt dit slechts een alternatief voor IVF wanneer men de betreffende vrouwen hormonen toedient met het oog op een superovulatie. Immers, alleen zo kan men waarborgen dat een aantal embryo's na de diagnostiek beschikbaar is voor de terugplaatsing. Deze procedure is echter niet zonder risico. Zo bestaat wellicht een aanzienlijk risico dat men na de spoeling wordt geconfronteerd met complicaties als een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of met - mogelijk 'afwijkende' - embryo's die zijn achtergebleven in de baarmoeder. In de tweede plaats blijkt uit onderzoek dat de hormoonbehandeling weliswaar leidt tot een superovulatie, maar dat vele eicellen tijdens hun reis naar de baarmoeder verloren gaan, zodat men na de spoeling niet de beschikking krijgt over corresponderende aantallen blastocysten. De betreffende onderzoekers concluderen dan ook dat spoeling voorlopig geen alternatief vormt voor IVF in de context van PGD. Zie hiervoor: Formigli L, et al. Non-surgical flushing of the uterus for pre-embryo recovery: possible clinical applications. *Human Reproduction* 1990;5:329-335.
47. In Nederland wordt PGD vooralsnog alleen in Maastricht verricht. Inmiddels zijn daar twintig paren behandeld. Van de 50 gestarte cycli kwam het in 39 gevallen tot een follikelaspiratie en blastomeerbiopsie. In 31 cycli konden een of twee 'gezonde' embryo's in de baarmoeder worden geplaatst, resulterend in zes doorgaande zwangerschappen. In 11 gevallen werd niet overgegaan tot follikelaspiratie. De reden was in de meeste gevallen dat er onvoldoende follikels beschikbaar waren. Zie: Die de-Smulders CEM, Geraedts JPM, Dreesen JCFM, et al. Genetische diagnostiek bij IVF-embryo's: eerste ervaringen met 'preimplantatiegenetische diagnostiek' in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998;142:2441-2444.
48. Simpson JL, Liebaers I. Assessing congenital anomalies after preimplantation genetic diagnosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1996;13:170-176. Onlangs werd voor het eerst melding gemaakt van een foetale afwijking (in het kader van een drielingzwangerschap) na PGD. Deze casus ondersteunt volgens de auteurs het belang van een goede follow up van zwangerschappen ontstaan na PGD. Zie: Schild RL, Plath H, Foedisch HJ, et al. Triplet pregnancy with acardius acranus after preimplantation diagnosis. *Fertility and Sterility* 1998;70:1167-1168.
49. Zie bijvoorbeeld: Wells D, Sherlock JK. Strategies for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders by DNA amplification. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:1389-1401; Sermion K, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. In: Fauser BCM, Rutherford AJ, Strauss JF III, Van Steirteghem A, eds., *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. New York/London: Parthenon Publishing, 1999, 409-432.
50. Zie bijvoorbeeld: Mieth D. In vitro fertilization: From medical reproduction to genetic diagnosis. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1996;1,no.1:6-8.
51. National Institutes of Health (NIH) Workshop on Reproductive Genetic Testing. 1991. Reproductive genetic testing: impact on women. Bethesda, Md, November.

52. Goldberg JD. Fetal cells in maternal circulation: progress in analysis of a rare event. *American of Journal Human Genetics* 1997;61:806-809.
53. Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en de Zorgverzekeraars Nederland. Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Indicaties en machtigingen, 1995.
54. Persbericht. Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), 12 okt. 1995.
55. Zie: Wert G de, a.w.; Post S. Selective abortion and gene therapy: reflections on human limits. *Human Gene Therapy* 1991;2:229-233; American Medical Association Council on Ethical and Judicial Affairs. Ethical issues related to prenatal genetic testing. *Arch Fam Med* 1994;3:633-642. Op de valreep kreeg ik Strong's lezenswaardige boek over de ethiek van de voortplantingstechnologie onder ogen. Hij wijst de hier verdedigde benadering af, maar miskent m.i. de strekking ervan (althans van de door mij voorgestane variant): het gaat er om de drie variabelen in hun onderlinge samenhang te zien. De benadering impliceert dus geen simpele deducties in de trant van 'als een ziekte een 'late onset' karakter heeft, is prenatale diagnostiek *dus* onverantwoord'. Relevant is daarbij het behandelingsperspectief en de penetrantie van de betreffende genmutatie. Een belangrijk bezwaar tegen Strong's alternatief is dat het de morele relevantie van de variabele 'probability' c.q. penetrantie volstrekt veronachtzaamt. (Strong C. *Ethics in reproductive and perinatal medicine. A new framework*. New Haven/London: Yale University Press, 1997.)
56. De Die-Smulders, et al., a.w.
57. Zie: Gullick W, Handyside A. Pre-implantation diagnosis of inherited predisposition to cancer. *European Journal of Cancer* 1994;30A:2030-2032; Ao A, Wells D, Handyside AH, et al. Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15:140-144; Sermon K, Goossens V, Seneca S, et al. Preimplantation diagnosis for Huntington's disease (HD): clinical application and analysis of the HD expansion in affected embryos. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:1427-1436.
58. Delhanty JDA, Harper J. Genetic diagnosis before implantation. *British Medical Journal* 1997;315:828-829.
59. Het valt op dat Holm in zijn kritische kanttekeningen bij pleidooien om prenatale diagnostiek en PGD te beperken tot 'echt ernstige ziekten' voorbij gaat aan (de morele relevantie van) het feit dat de draagkracht van a.s. ouders sterk uiteen kan lopen - wat voor het ene paar nog draaglijk is, gaat de draagkracht van het andere paar te boven. Zie: Holm S. Ethical issues in pre-implantation diagnosis. In: Harris J, Holm S, eds., *The future of human reproduction. Ethics, Choice, and Regulation*. Clarendon Press, Oxford, 1998, 176-190.
60. In ons land werd in 1994 twee maal prenatale diagnostiek voor PKU verricht. Zie: Leschot N. Organisatie en beleid van prenatale diagnostiek in Nederland. In: Brandenburg H, red., *Prenatale diagnostiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997, 121-133.
61. Holtzman N. Ethical issues in the prenatal diagnosis of phenylketonuria. *Pediatrics* 1984;74:424-427.
62. Verkerk P, et al. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1995;139:2302-2305.
63. Post, a.w.
64. Wexler N. Clairvoyance and caution. In: Kavles D, Hood L, eds., *The Code of Codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge, etc.: Harvard University Press, 1992, 211-244.

65. Cfr. de opvatting van minister Borst: 'Ouders die uit eigen ervaring weten wat het betekent om te moeten leven met de wetenschap dat een fatale, dramatisch verlopende ziekte onherroepelijk tot een voortijdig einde zal leiden, kunnen als enigen hierover een oordeel hebben.' (In: Brief van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Prenatale Diagnostiek, 24624. Tweede kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 1995/1996. Den Haag: Sdu, 1996.) Zo ook de British Medical Association in haar zojuist gepubliceerde rapport 'Human Genetics. Choice and responsibility.' Oxford University Press, 1998.
66. American Medical Association Council, a.w.
67. Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en de Zorgverzekeraars Nederland, a.w.
68. Lancaster JM, Wiseman RW, Berchuck A. An evitable dilemma: prenatal testing for mutations in BRCA1 breast-ovarian cancer susceptibility gene. *Obstetrics & Gynecology* 1996;87:306-309.
69. Collins F. Commentary on the ASCO Statement on Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:1738-1740.
70. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *Journal of the American Medical Association* 1997;277:997-1003.
71. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1999;340:77-84.
72. Zie bijvoorbeeld: Vasen HFA, Bülow S, Myrholm T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997;40:716-719.
73. Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. KEMO Jaarverslag 1991 en 1992. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993; Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. Advies aan de medisch-ethische toetsingscommissie van de Rijksuniversiteit Limburg inzake het protocol 'pre-embryo diagnostiek van erfelijke aandoeningen'. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994 (niet openbaar).
74. Gesellschaft für Humangenetik e.V. Positionspapier. *Medizinische Genetik* 1996;8:125-131.
75. Wijziging van de Wet inzake medische experimenten in verband met regels inzake handelingen met menselijke embryo's en geslachtscellen. Tweede Kamer, Vergaderjaar 1993-1994, 23 016, nr.5.
76. Pembrey ME. In the light of preimplantation genetic diagnosis: some ethical issues in medical genetics revisited. *European Journal of Human Genetics* 1998;6:4-11.
77. Simpson, Liebaers, a.w.
78. Deze conclusies zijn onlangs overgenomen door de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF'. Zie Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (cfr. noot 3).
79. Ik bespreek deze vraag in het onderstaande in het licht van mijn eerder beschreven betrekkelijk 'ruime' opvatting over verdedigbare indicaties voor de reguliere prenatale diagnostiek. De vraag of de indicaties voor PGD vanuit ethisch oogpunt ruimer mogen zijn dan die voor prenatale diagnostiek, is, uitgaand van de opvatting dat het prille embryo een lagere morele status heeft, uiteraard ook relevant wanneer men restrictievere opvattingen heeft over aanvaardbare indicaties voor prenatale diagnostiek.
80. Robertson JA. Ethical and legal issues in preimplantation genetic screening. *Fertility and Sterility* 1992;57:1-11.
81. Als klassieker geldt: Warren MA. *Gendercide. The implications of sex selection.* Totowa: Rowman & Allenheld, 1985.

82. Seibel MM, Seibel SG, Zilberstein M. Gender distribution - not sex selection. *Human Reproduction* 1994;9:569-570.

83. Strong, a.w.

84. Schulman J, Black S, Handyside A, Nance W. Preimplantation genetic testing for Huntington disease and certain other dominantly inherited disorders. *Clinical Genetics* 1996;49:57-58.

85. Ibid.

86. Quarrell O, Tyler A, Upadhyaya M, et al., Exclusion testing for Huntington's disease in pregnancy with a closely linked DNA marker. *Lancet* 1987;1:1281-1283.

87. De Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF' merkt over selectie op dragerschap van recessief erfelijke aandoeningen op: 'Ook bij prenataal onderzoek is het aan de orde gesteld. Bij PGD heeft het evenwel een andere connotatie: de selectie van de embryo's die teruggeplaatst zullen worden is een directe verantwoordelijkheid van de arts en de informatie over dragerschap maakt veelal deel uit van de uitslag van het diagnostisch onderzoek. Bij prenatale diagnostiek verkeert de arts veeleer in een uitvoerende positie; hij zal de keus aan de ouders overlaten en daar meestal in meegaan. Het is voorstelbaar dat de ouders een abortus provocatus van een gezonde vrucht, die uitsluitend drager is van een aandoening, niet acceptabel vinden.' (Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (noot 3)) Deze passage, m.n. de opmerkingen wat betreft de situatie bij prenatale diagnostiek, is om verschillende redenen niet gelukkig. Als er sprake is van een risico op geslachtsgebonden aandoeningen wordt er (in ons land) 'getrapt' getest: eerst geslachtsbepaling, vervolgens alleen bij een eventuele mannelijke foetus gericht onderzoek op dragerschap. Informatie over eventueel dragerschap van de vrouwelijke foetus komt dus niet beschikbaar. Is er sprake van een risico op autosomaal recessief erfelijke ziekten, dan kan informatie beschikbaar komen over dragerschap van de foetus. Centra gaan verschillend om met de vraag of deze informatie desgewenst aan de ouders wordt verstrekt. Voorzover mij bekend is het nog nooit voorgekomen dat een vrouw de zwangerschap laat afbreken omdat de foetus een (gezonde) drager is van een autosomaal recessief erfelijke ziekte.

88. Gezondheidsraad. Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. Geslachtskeuze om niet-medische redenen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995.

89. Zie voor een kritiek op bevolkingseugenetische argumentaties: Van den Daele W. *Mensch nach Mass? Ethische Probleme der Genmanipulation und Getherapie*. München 1985. Ruppel en Mieth suggereren ten onrechte dat het niet-terugplaatsen van embryo's die drager zijn van een recessief erfelijke ziekte per se wordt ingegeven door de wens de 'gene pool' te verbeteren. Zie: Ruppel K, Mieth D. *Ethische Probleme der Präimplantationsdiagnostik*. In: Düwell M, Mieth D, Hrsg., *Ethik in der Humangenetik. Die neueren Entwicklungen der genetischen Frühdiagnostik aus ethischer Perspektive*. Tübingen, Basel: Francke Verlag, 1998, 358-379.

90. Zie in verband met het mogelijke heterozygoten-voordeel van dragers van CF (meer in het bijzonder dragers van de meest voorkomende mutatie in het 'CF-gen', delta F508): Pier GB, Grout M, Zaidi T, et al. *Salmonella typhi* uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 1998;393:79-82.

91. Onlangs is PGD van chromosoom-translokaties in de kliniek geïntroduceerd. Embryo's met een zg *ongebalanceerde* translokatie, die leidt tot ernstige afwijkingen en stoornissen, komen uiteraard niet in aanmerking voor de transfer, wel de overige embryo's. In de laatste groep kan men met de nu gebruikte onderzoeksmethoden niet onderscheiden tussen chromosomaal-normale embryo's enerzijds en embryo's die een *gebalanceerde* translokatie dragen anderzijds. (Coonen E. *Pre-implantation diagnosis of genetic disease*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996;67:81-83.) De vraag: 'wat te doen met gezonde drager-embryo's?' is hier dus vooralsnog niet aan de orde, maar kan in de toekomst (als men zg metafase chromosomen zou gaan onderzoeken) relevant worden. Een simpel antwoord lijkt ook hier niet op zijn plaats. De grootte van het 'voortplantingsrisico' voor een toekomstig kind dat zich ontwikkelt uit een gebalanceerd embryo is in geval van een gebalanceerde Robertsoniaanse translokatie afhankelijk van

drie factoren, nl a) het betreffende chromosoom, b) de plaats van het zg breekpunt, en c) het geslacht van de drager (bij vrouwelijk dragerschap is het risico op een aangedaan kind vaak aanzienlijk groter dan wanneer de vader drager is). (Zie: Geraedts JPM, Cassiman JJ. Cytogenetica. In: Pronk JC, Beemer FA, Geraedts JPM, et al., red., Medische Genetica, vijfde, geheel herziene druk. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1994, 168-214.) Het risico (op een gehandicapt kind) kan in geval van een Robertsoniaanse translokatie variëren van 1-100%. Probleem is dat een risico-schatting in het individuele geval vaak buitengewoon moeilijk is. Wellicht kan bij het oplossen van eventuele toekomstige problemen inzake de (non)-transfer van gebalanceerde embryo's één lijn worden getrokken met de dan geaccepteerde indicaties voor PGD van translokaties: als het geschatte risico van een drager van een gebalanceerde Robertsoniaanse translokatie op het krijgen van een aangedaan (ongebalanceerd) kind groot genoeg is om in aanmerking te komen voor PGD, is het tevens groot genoeg om embryo's met dezelfde gebalanceerde translokatie slechts in tweede instantie terug te plaatsen of, indien de a.s. ouders dat wensen, zelfs uit te sluiten van transfer.

92. Galjaard H. Erfelijkheidsonderzoek: waar zijn de grenzen? In: Wolters WHG, red., Medische experimenten met mensen. Mogelijkheden en grenzen. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1980, 24-46.

93. Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o., a.w.

94. Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. ICSI. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996.

95. Zie voor een pleidooi om het moratorium op te heffen: Meuleman EJH, Moorselaar RJA van. Eicelbevruchting met chirurgisch verkregen zaad: extra risico's voor het nageslacht onwaarschijnlijk bij zorgvuldige toepassing. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1998;142:108-111. Ik laat deze discussie hier rusten.

96. Zie bijvoorbeeld: Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertility and Sterility 1998;70:397-413.

97. Silber S, Nagy Z, Liu J, et al. The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implications for male infertility. Human Reproduction 1995;8:2031-2043.

98. Zie bijvoorbeeld: Meschede D. Genetic risk in micromanipulative assisted reproduction. Human Reproduction 1995;10:2880-2886; Bui T-H, Wramsby H. Micromanipulative assisted fertilization - still clinical research. Human Reproduction 1996;11:925-926.

99. Arras JD. AIDS and reproductive decisions: Having children in fear and trembling. The Milbank Quarterly 1990;68:353-82.

100. Dunstan G. Ethics of gamete and embryo micromanipulation. In: Fishel S, Symonds M, eds., Gamete and embryo micromanipulation in human reproduction. London 1993, 212-218.

101. Zie hiervoor: Soussis I, Harper JC, Handyside AH, et al. Obstetric outcome of pregnancies resulting from embryos biopsied for pre-implantation diagnosis of inherited disease. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1996;103:784-788.

102. Schroeder-Kurth TM. Vorgeburtliche Diagnostik. In: Wehowsky S, Hrsg., Das manipulierte Schicksal. Künstliche Befruchtung, Embryotransfer und pränatale Diagnostik. Frankfurt a.M./München: J. Schweitzer Verlag, 1993, 29-45.

103. Reijo R, Lee T-Y, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nature Genetics 1995;10:383-393.

104. Persson J, Peters G, Saunders D. Is ICSI associated with risk of genetic disease? Implications for counseling, practice and research. *Human Reproduction* 1996;11:921-924. Het ICSI-rapport van de Gezondheidsraadcommissie bevat een aanbeveling die op dezelfde wijze kan worden uitgelegd. Dit was echter niet de bedoeling van de commissie, en zou ook op gespannen voet staan met het uitgangspunt van de commissie dat de arts de verantwoordelijkheid heeft om, voorzover redelijkerwijs mogelijk, *ernstige* gezondheidschade voor het nageslacht te voorkómen. Zie: Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (zie noot 94)

105. Deze relativerende houding lijkt wijd verbreid onder paren die opteren voor ICSI. Zie: Schover LR, Thomas AJ, Falcone T, et al. Attitudes about genetic risk of couples undergoing in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1998;13:862-866.

106. Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (zie noot 94)

107. Het is overigens een misverstand te denken dat ICSI bij mannen met een erfelijke vorm van onvruchtbaarheid zal leiden tot een dramatische toename van de frequentie van mannelijke infertiliteit. Uitgaande van sombere premissen schatten Engel c.s. dat ICSI over een periode van 600 jaar (20 generaties) leidt tot een stijging van 1.8% tot 2.3%. Zie: Engel W, Murphy D, Schmid M. Are there genetic risks associated with microassisted reproduction? *Human Reproduction* 1996;11:2359-2370.

108. Zie bijvoorbeeld: Fugger EF. Clinical experience with flow-cytometric separation of sperm in man. Syllabus ESHRE Campus 'Sex ratio and sex selection', Maastricht, 4-5 december 1997; Vidal F, Fugger EF, Blanco J, et al. Efficiency of MicroSort flow cytometry for producing sperm populations enriched in X- or Y-chromosome haplotypes: a blind trial assessed by double and triple colour fluorescent in-situ hybridization. *Human Reproduction* 1998;13:308-312.

109. Fugger EF, Black SH, Keyvanfar K, Schulman JD. Birth of normal daughters after MicroSort sperm separation and intrauterine insemination, in-vitro fertilization, or intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1998;13:2367-2370.

110. Deze screening blijft onvermeld in het advies 'Het Planningsbesluit IVF' van de Gezondheidsraadcommissie 'Herziening Planningsbesluit IVF'. (Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (noot 46)) De commissie onderscheidt zes fasen van de behandeling:

1. de intake: indicatiestelling en informed consent;
2. hormoonstimulatie van de eierstokken;
3. follikelpunctie en eicelaspieratie;
4. laboratoriumfase (de eigenlijke IVF);
5. embryotransfer of -terugplaatsing;
6. afrondingsfase.

In de laboratoriumfase moet niet alleen worden gekeken of de eicellen bevrucht zijn, en zich goed delen, teven moet men het aantal pronucleï controleren.

111. Soupart P. Present and possible future research in the use of human embryos. In: Bondeson WB, et al. eds., *Abortion and the status of the fetus*. Dordrecht: Reidel Publishing Company, 1983, 67-104; Interim Licensing Authority. IVF research in the UK. A report on research licensed by the ILA for human in vitro fertilisation and embryology 1985-1989 (november 1989).

112. Interim Licensing Authority, a.w.

113. Plachot M. Choosing the right embryo: the challenge of the nineties. *Journal of In Vitro Fertilisation and Embryo Transfer* 1989;6:193-194.

114. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of common aneuploidies by polar body fluorescent in situ hybridization analysis. *Fertility and Sterility* 1996;66:126-129.

115. Reubinoff B, Shushan A. Preimplantation diagnosis in older patients. To biopsy or not to biopsy? *Human Reproduction* 1997;11:2071-2078.
116. Strom CM. Mosaicism and aneuploidy in human pre-embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1996;13:592-593.
117. Reubinoff, Shushan, a.w.
118. Ibid.
119. Verlinsky et al. a.w.
120. Verlinsky Y, Munné S, Simpson J, et al. Current status of preimplantation diagnosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997;14:72-75.
121. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Pregnancy rate following preimplantation testing of polar body aneuploidy in IVF patients of advanced maternal age. Abstracts of the 13th Annual Meeting of the ESHRE, Edinburgh 1997. O-142
122. Verlinsky et al, a.w.
123. Munné S, Magli C, Adler A, et al. Treatment-related chromosome abnormalities in human embryos. *Human Reproduction* 1997;12:780-784.
124. Onlangs werd voorgesteld om, indien uit onderzoek blijkt dat in vitro rijping (IVM) van eicellen de kans op chromosomale afwijkingen vergroot, de routinematige toepassing van deze techniek te combineren met PGS op aneuploidie. Zie: Lunenfeld B, Insler V. Future trends in infertility treatment: challenges ahead. *Fertility and Sterility* 1997;68:977-980. Deze combinatie is niet 'self-evident'. Een alternatief is uiteraard om IVM alsdan niet routinematig toe te passen.
125. Jones HW. The process of human fertilization: implications for moral status. *Fertility and Sterility* 1987;48,nr.2:189-192.
126. De Wert, Geraedts, a.w. Uitvoerig hierover: Singer P, et al. The syngamy debate. In: Singer, et al., a.w. (noot 8)
127. Gesetz (zie noot 32).
128. Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. Jaarverslag 1989 en 1990. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991.
129. Beier HM. Beginn des menschlichen Lebens aus biologischer Sicht. In: Fuchs C, Hrsg., Möglichkeiten und Grenzen der Forschung an Embryonen. Stuttgart/New York: G Fischer Verlag, 1990, 67-88.
130. Verlinsky, et al., a.w.
131. Reubinoff, Shushan, a.w.
132. Medical Research Council, a.w.
133. Egozcue J. Of course not. *Human Reproduction* 1996;11:2077-2078.
134. Inmiddels screent een Amerikaanse IVF-kliniek embryo's op negen chromosomen, inclusief de chromosomen nr. 16 en 22. Zie: Munné S, Magli C, Bahce M, et al. Preimplantation diagnosis of the aneuploidies most commonly found in spontaneous abortions and live births: XY, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:1459-1466.

135. Soupart, a.w.

136. Wert de, a.w. (noot 29). Leschot c.s. stellen dat het niet haalbaar, en ook niet wenselijk is, om met elke zwangere die opteert voor prenatale diagnostiek in detail te spreken over alle mogelijke onverwachte bevindingen, inclusief het te verwachten fenotype bij bijvoorbeeld XXY. Wel lijkt het zinnig om de mogelijkheid van dergelijke bevindingen in algemene termen te verweven in de voorlichting. (Leschot NJ, Knecht L, Bijlsma EK, Bilardo CM. Onverwachte bevindingen bij prenatale diagnostiek. Tijdschrift voor Verloskundigen 1998;23:258-263.) Stel dat een dergelijk informatie-verstrekking inderdaad volstaat in de context van prenatale diagnostiek, zou dit dan ook volstaan in de context van PGS(-trials)? In het kader van PGS op aneuploidie kan men het IVF-embryo vooralsnog slechts onderzoeken op een zeer beperkt aantal numerieke chromosomale afwijkingen. Stel, men wil daarbij ook naar de geslachtschromosomen kijken, omdat XO bijna altijd tot een miskraam leidt (en het uitsélectioneren ervan dus de kans op succes per transfer kan vergroten). Onvermijdelijk kan dan ook de uitslag XYY of XXY boven tafel komen (afwijkingen die de levensvatbaarheid van het embryo niet nadelig beïnvloeden). Het lijkt goed mogelijk om voorafgaand aan de PGS - gezien de vooralsnog geringe 'reikwijdte' ervan - afspraken te maken over het wel of niet informeren over deze bevindingen. Dergelijke afspraken veronderstellen uiteraard dat de wensouders adequaat (niet slechts in heel algemene termen) worden geïnformeerd over de betreffende fenotypen.

137. Handyside AH, Delhanty JDA. Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises. Trends in Genetics 1997;13:270-275.

138. Kligman I, Benadiva C, Alikani M, Munné S. The presence of multinucleated blastomeres is correlated with human chromosomal abnormalities. Human Reproduction 1996;11:1492-1499.

139. Zie hiervoor: Staessen C, Van Steirteghem A. The genetic constitution of multinuclear blastomeres and their derivative daughter blastomeres. Human Reproduction 1998;13:1625-1631.

140. Gezondheidsraad. Commissie Herziening Planningsbesluit IVF, a.w. (noot 46)

141. Zie bijvoorbeeld: Andrews L, Fullerton J, Holtzman N, Motulsky A, eds., Assessing genetic risks. Implications for health and social policy. Committee on Assessing Genetic Risks. Division of Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Washington, D.C.; National Academy Press, 1994; To affinity ... and beyond. Nat Genet 1996;14:367-370; Gershon D. DNA diagnostic tools for the 21st century. Nat Med 1996;1:102-103; Galjaard H. Toekomstige ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek.I. Technologische mogelijkheden. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1997;141:2432-2437.

142. Xu K, Tang Y, Grifo J, et al. Primer extension preamplification for detection of multiple genetic loci from single human blastomeres. Human Reproduction 1993;8:2206-2210.

143. Testart J, Sèle B. Towards an efficient medical eugenics: is the desirable always the feasible? Human Reproduction 1995;10:3086-3090.

144. Ibid.

145. Ibid.

146. Schulman JD, Edwards RG. Preimplantation diagnosis is disease control, not eugenics. Human Reproduction 1996;11:463-464.

147. Met HLA wordt bedoeld op de genetische markers van cellen die een belangrijke rol spelen bij de bepaling of weefsel als 'eigen' of als 'vreemd' wordt herkend. Hiervan hangt af of het weefsel door de 'gastheer' wordt afgestoten of niet.

148. Zie bijvoorbeeld: Auerbach AD. Umbilical cord blood transplants for genetic disease: diagnostic and ethical issues in fetal studies. Blood Cells 1994;20:303-309; Warwick R. Collections of cord blood. Lancet 1997;350:297.

149. Zie bijvoorbeeld: Splett J. Empfängnis eines Kindes zum Zwecke der Knochenmarkspende. Ethische Stellungnahme zum Fallbericht. *Arzt und Christ* 1990;36:190-192; Drebuschenko DW. Creating children to save siblings' lives. In: Humber JM, Almeder RF, eds., *Biomedical Ethics Reviews* 1991. Bioethics and the Fetus. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 1991, 89-101.
150. Zie hiervoor: Burgio GR, Nespoli L, Porta F, Locatelli F. Programmed bone-marrow donor for a leukaemic sibling, 10 years on. *Lancet* 1997;349:1482.
151. Kearney W, Caplan AC. Parity for donation of bone marrow: ethical and policy considerations. In: Blank RH, Bonnicksen AL, eds., *Emerging issues in biomedical policy. An annual review*. vol I. New York: Columbia University Press, 1993, 262-85.
152. Voor de volledigheid wijs ik er op dat het in de toekomst wellicht mogelijk wordt om in dit soort situaties een kloon te maken van het zieke kind. De kloon zou dan na de geboorte kunnen fungeren als donor van (regenererend) weefsel. (Deze optie is uiteraard alleen zinvol indien de betreffende ziekte niet erfelijk is.) De ethiek van een dergelijke klonering overstijgt het bestek van deze beschouwing. Ik beperk mij hier tot de kanttekening dat alleen al de medische risico's van kloneren voor het 'kloon-kind' deze toepassing voorlopig volstrekt onverantwoord maken.
153. Kearney, Caplan, a.w.
154. Pergament E, Bonnicksen A. Preimplantation genetics: a case for prospective action. *American Journal of Medical Genetics* 1994;52:151-157.
155. Onlangs liet de minister van VWS aan de Tweede Kamer weten dat een dergelijke (therapeutische) kerntransplantatie 'niet onder het begrip kiembaangetherapie moet worden begrepen. Er is immers geen sprake van de toepassing van recombinant-DNA-technieken.' Zie: Getherapie. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Twee Kamer, vergaderjaar 1998-1999, 25 973, nr.2. Dit standpunt is aanvechtbaar. Als de bedoelde kerntransplantatie een therapeutisch of preventief doel heeft, en neerkomt op een interventie in de kiembaan, ligt het mijns inziens voor de hand deze te beschouwen als een variant van kiembaangetherapie - vandaar dat ik vooralsnog aan mijn classificatie vasthoudt. Ik betwijfel of het gebruik van recombinant-DNA-technologie een definiërend kenmerk is van kiembaangetherapie.
156. Gezondheidsraad. Commissie Erfelijkheid, a.w. (noot 3)
157. Zie ook: Gezondheidsraad: Commissie Getherapie. Getherapie. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997.
158. Council of Europe, a.w.
159. Lezenswaardige analyses bieden bijvoorbeeld: Holtug N. Altering humans - the case for and against human gene therapy. *Cambridge Quarterly of Health Care Ethics* 1997;6:157-174; Walters L, Palmer JL. *The ethics of human gene therapy*. New York: Oxford University Press, 1997.
160. Het gerucht gaat dat een Amerikaanse groep deze techniek onlangs al in de kliniek heeft toegepast. Voor de goede orde wijs ik er op dat niet *alle* mitochondriële ziekten worden veroorzaakt door mutaties in het mtDNA: ook mutaties in kern-DNA zijn bekend.
161. Dit idee, is aldus Pembrey, afkomstig van (de onderzoeksgroep rond) Jaques Cohen. (Zie: Pembrey M. Embryo therapy: is there a clinical need? In: Bromham D, Dalton M, Jackson J, et al., eds., *Ethics in reproductive medicine*. London: Springer Verlag, 1992, 11-20.) Recentelijk werd door Cohen c.s. verslag gedaan van de eerste klinische toepassing van een enigszins vergelijkbare techniek, nl de transplantatie van cytoplasma van donor-eicellen naar 'recipient eggs' met een verminderde levensvatbaarheid. Het gaat hier in feite om een poging tot 're-vitalisering' van zwakke eicellen. Cohen concludeert dat 'this, or similar procedures, may be useful in assisted conception'. De term 'similar' verwijst naar de celkerntransplantatie ten behoeve van de preventie van mitochondriële ziekten. Wellicht ziet Cohen de cytoplasmatische transplantatie als opstapje voor de klinische toepassing van kerntransplantatie. Overigens is onduidelijk of aan de

introductie van cytoplasmatransplantatie in de kliniek adequaat pre-klinisch onderzoek vooraf gegaan. Zo niet, dan was kennelijk de jacht op een primeur ook hier belangrijker dan zorgvuldigheid. Zie: Cohen J, Scott R, Schimmel T, et al. Birth of infant after transfer of nucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 1997;350:186; Cohen J, Scott R, Alikani M, et al. Ooplasmic transfer in mature human oocytes. *Molecular Human Reproduction* 1998;4:269-280.

162. Zie: Blok R, Gook D, Thorburn D, et al. Skewed segregation of the mtDNA nt 8993 (T->G) mutation in human oocytes. *American Journal of Human Genetics* 1997;60:1495-1501.

163. De Nederlandse Anthropogenetische Vereniging (NAV) liet in augustus 1998 bij brief aan de minister van VWS weten dat deze optie 'in de nabije toekomst een aantal keren per jaar in Nederland gewenst zou kunnen zijn.' De NAV stelt verder dat kiembaangetherapie op het niveau van nucleair DNA haars inziens niet geïntroduceerd hoeft te worden, omdat het alternatief van PGD beschikbaar is (zie voor een kritische kanttekening bij dit argument par.5.2.10.1.), maar dat zij graag betrokken wil worden bij discussies over therapeutische celkerntransplantatie.

164. Zie hiervoor: Rubenstein D, Thomasma D, Schon E, et al. Germ-line therapy to cure mitochondrial disease: protocol and ethics of in vitro ovum nuclear transplantation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 1995;4:316-339.

165. Pembrey, a.w.

166. Een goede aanzet is te vinden in: Rubenstein et al., a.w.

167. Zo stelt De Laat in een discussie over een mogelijke nuancering op het kloneringsverbod: 'Mocht de techniek van het kloneren over 10 of 20 jaar voldoende vervolmaakt zijn, dan kan ik me voorstellen dat je door transplantatie van de kern van de eicel in een andere eicel met gezonde mitochondriën, de zieke uitbant.' Zie: Rathenau Instituut, a.w. (noot 42).

168. Pembrey a.w.

169. Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. Verschuivende grenzen II. *Nederlands Tijdschrift voor Gynaecologie en Obstetrie* 1995;108:313-325.

170. KNAW, a.w. (noot 42). De KNAW moemt ten onrechte alleen de *bevruchte* eicel als mogelijke bron van de te transplanteren kern (waarbij overigens onduidelijk is of de zygote is bedoeld of het prille, meercellige embryo).

6 MORELE GRONDEN EN GRENZEN VAN NIET-DIRECTIVITEIT

6.1 Inleiding

Er zijn weinig medische specialismen en gezondheidszorgpraktijken waarin men zo vaak stuit op ethische vragen als de klinische genetica. Het is dan ook niet vreemd dat er al vele jaren aandacht wordt besteed aan 'de ethiek' van de erfelijkheidsvoorlichting. Deze discussies hebben geleid tot een morele gedragscode voor 'genetic counselors', een aantal morele beginselen en richtlijnen. Deze lossen allerm minst alle morele problemen op waarvoor de hulpgever zich in de praktijk gesteld ziet, maar bieden wel een houvast voor een verantwoorde benadering van die morele problemen. De 'cardinale deugd' van de hulpgever is volgens deze code de zogenaamde niet-directiviteit.¹ Directiviteit geldt als ongepast. Op dit punt bestaat overeenstemming tussen enerzijds richtlijnen die binnen de klinisch-genetische beroepsgroep zijn ontwikkeld en anderzijds stellingnamen door interdisciplinaire ('externe') commissies. Verklaringen betreffende het belang van een niet-directieve attitude van de counselor zijn te vinden in bijvoorbeeld het rapport 'Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij' van een commissie van de Gezondheidsraad, in de 'Recommendation No R(92)3 on genetic testing and screening for health care purposes' van de Raad van Europa, en in een rapport van een commissie van het Amerikaanse 'Institute of Medicine'²

Dit hoofdstuk geeft een aanzet voor een discussie over de morele gronden en grenzen van niet-directiviteit als norm. Zo'n discussie is om drie redenen van belang. Ten eerste is niet duidelijk wat precies bedoeld is met niet-directiviteit. De norm wordt verschillend geïnterpreteerd. Dit kan niet alleen leiden tot verwarring ('wat wordt nu eigenlijk precies verwacht van een counselor?'), maar ook tot onverantwoorde praktijken. Ten tweede wijkt men in de praktijk soms af van deze norm - zij heeft niet die onaantastbare status die men er in de (beroeps-) ethische theorie vaak aan toekent. Is hier sprake van een laakbare deviantie? En in de derde plaats vraagt de verbreding van de focus van de erfelijkheidsvoorlichting om een heroverweging van de traditionele beroepsethiek.

6.2 Betekenis en achtergrond van de norm der niet-directiviteit

Erfelijkheidsvoorlichting was tot voor kort nagenoeg identiek met '*reproductive counseling*', dat wil zeggen het informeren en begeleiden van mensen ('cliënten') die zich zorgen maken over risico's voor de gezondheid van hun nageslacht. De norm der niet-directiviteit is in deze context ontstaan. Deze norm is een concretisering van respect voor

de autonomie van de cliënt inzake de voortplanting ('reproductive autonomy'). Het uitgangspunt dat mensen zelf moeten kunnen beslissen als het om voortplanting gaat correleert met de plicht van de counselor om zich niet-directief op te stellen. In de volgende paragrafen komt aan de orde wat het morele gewicht is van het beginsel van de niet-directiviteit, of dit beginsel absoluut of slechts geclausuleerd geldt. Een dergelijke analyse is echter pas mogelijk als enkele voorafgaande vragen zijn beantwoord. Om te beginnen: wat is precies bedoeld met (niet-)directiviteit? En ten tweede: waar komt die klinisch-genetische beroepsnorm vandaan?

6.2.1 (Niet-) directiviteit: een Babylonische spraakverwarring

Men zou, alleen al gezien het belang dat binnen de 'ethiek van de erfelijkheidsvoorlichting' wordt gehecht aan niet-directiviteit, verwachten dat duidelijkheid bestaat over de precieze inhoud ervan. Dat is echter niet of nauwelijks het geval. Vaak wordt de inhoud van de norm niet of slechts in vage termen geëxpliciteerd: men stelt wel dat de counselor zich nooit directief mag opstellen, maar zegt er niet bij wanneer een counselor zich precies bezondigt aan directiviteit, waar precies de grens ligt tussen directief en niet-directief counselen. Er is bij nader inzien sprake van uiteenlopende concepten van (niet-) directiviteit (zie *kader*). Het is dan ook onduidelijk of counselors die zeggen niet-directief te counselen dezelfde methode hanteren.

Volgens Kessler, de 'grand old man' van het psychologisch onderzoek rond de erfelijkheidsvoorlichting, wordt directief counselen veelal begrepen als het geven van *direct advies* (meestal inzake de voortplanting): de counselor probeert onomwonden de cliënt ertoe te bewegen om te kiezen voor een bepaalde handelingswijze.³ Terecht wijst Kessler er op dat deze definitie te beperkt is, omdat ook *indirecte* of verkapte vormen van beïnvloeding directief kunnen zijn. Denk bijvoorbeeld aan het geven van *gekleurde informatie*. Kessler definieert directiviteit zelf als 'persuasive communication in which there is deliberate attempt - through deception, threat or coercion - to undermine the individual's autonomy and compromise his or her ability to make an autonomous decision'.⁴ Ook deze definitie lijkt mij te beperkt; methoden als deceptie, bedreiging en dwang zijn eerder kenmerkend voor de *extreme variant* van directiviteit, dan definiërend kenmerk van directiviteit. Het geven van ongevraagd advies zal veelal niet samengaan met deceptie, bedreiging en/of dwang, maar geldt in brede kring (terecht) als directief. Een te onderscheiden vorm van directiviteit bestaat in het stellen van *voorwaarden aan de toegang tot medisch-geïndiceerde testen*. Er bestaan ook strategieën waarvan niet zo duidelijk is of zij nu wel of niet directief zijn. Zo rekent Kessler ook het bekrachtigen van de voorkeur of het voornemen van de cliënt tot directief counselen. (Hij keurt een dergelijk optreden overigens niet af). Het is de vraag of deze kwalificatie juist is. Immers, de counselor sluit zich zodoende aan bij de opvattingen van de cliënt *zelf*. Is dit niet eerder *niet-directief*? Is

niet pas sprake van directiviteit als de counselor 'ontijdig' voorkeuren van de cliënt bekrachtigt, dat wil zeggen in een fase waarin deze voorkeuren nog 'wankel' zijn, en de cliënt nog niet toe is aan een min of meer afgerond standpunt?

Concepten van directiviteit

- het bekrachtigen van de eigen opvattingen en keuzen van de cliënt;
- het - gevraagd of ongevraagd - geven van (direct) advies;
- verkapte vormen van beïnvloeding, waaronder het geven van onvolledige of gekleurde informatie;
- het hanteren van een strikt indicatiegebied voor (bijvoorbeeld prenatale) diagnostiek;
- het stellen van voorwaarden aan de toegang tot medisch-geïndiceerde testen (bijvoorbeeld bij prenatale diagnostiek).

Net als directiviteit, wordt ook niet-directiviteit op verschillende manieren omschreven. Sommigen vertalen de eis van niet-directiviteit in een 'verbod' van het geven van advies. In ieder geval zou het niet geoorloofd zijn om de eigen opvattingen wat betreft de verschillende handelingsalternatieven aan de cliënt op te dringen. Concreet: de counselor moet mensen met een (mogelijk) verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind in alle vrijheid laten beslissen over het al dan niet ondergaan van genetisch onderzoek en, in geval van een ongunstige uitslag, over het al dan niet nemen van preventieve maatregelen. Door anderen wordt niet-directiviteit 'positiever' of 'actiever', verstaan: de counselor moet de cliënt steunen in iedere keuze die deze maakt. Van de counselor wordt een 'unconditional support' verwacht, zijn rol is die van 'patient advocate'. Een niet-directieve benadering impliceert 'in extremis' een beleid volgens het adagium: 'U vraagt, wij draaien'. Hierbij is de cliënt koning, en de counselor leverancier van in beginsel alle gevraagde diensten.⁵ Men kan verder nog onderscheiden tussen enerzijds een '*niets dan de feiten*'-versie van niet-directiviteit, waarbij de counselor de morele aspecten van de keuzeproblematiek buiten beschouwing laat, althans niet zelf aankaart, en anderzijds wat Arras noemt een '*moral education model*' van niet-directiviteit.⁶ Hierbij confronteert de counselor de cliënt met de (eventuele) morele dilemma's waar de laatste voor staat, dit echter zonder advies te geven en de cliënt te vertellen wat deze moet doen. Hoe men de eis van niet-directiviteit ook invult, grondslag is steeds het morele beginsel van '*respect voor de autonomie*' van de cliënt.

6.2.2 Niet-directiviteit: genealogie

Preventie is van oudsher een taak van de arts, het geven van adviezen terzake, gevraagd en ongevraagd, evenzeer. Waarom is *niet*-directiviteit dan een 'cardinale' deugd als het erfelijkheidsvoorlichting betreft? Waarschijnlijk zijn vooral de volgende aspecten van invloed geweest:

1. In de eerste helft van deze eeuw bestonden in enkele landen, waaronder de VS en (Nazi-)Duitsland, eugenetische praktijken waarbij de individuele vrijheid van burgers met voeten werd getreden. De praktijk van gedwongen sterilisaties is hiervan het schoolvoorbeeld. De erfelijkheidsvoorlichting zoals wij die in het Westen van na WO II kennen heeft zich van meet af aan sterk daartegen afgezet. Het beginsel van de niet-directiviteit kan aldus worden begrepen als een reactie op het verleden.
2. De laatste decennia is een algemene trend aanwijsbaar waarin het zelfbeschikkingsrecht van het individu, met name ook in relatie tot artsen, belangrijker is geworden. De arts wordt minder gezien als de alleswetende beslisser, en meer als degene die de patiënt/hulpvrager helpt bij het nemen van een eigen beslissing.
3. Het domein van de voortplanting geldt in onze moderne cultuur, net als bijvoorbeeld de partnerkeuze, als bij uitstek *privé*. Of men kinderen verwekt, en hoe men allerlei afwegingen in dit verband maakt, wordt als een persoonlijke aangelegenheid beschouwd.⁷ Sommige auteurs wijzen op andere, bijkomende, factoren. Zo bestond onder de 'founding fathers' van de moderne erfelijkheidsvoorlichting een aanzienlijk 'eugenetisch optimisme'. Zij waren er van overtuigd dat mensen met hoge risico's op het krijgen van een gehandicapt kind verstandige keuzen zouden maken, dat wil zeggen: zouden kiezen voor preventie van de geboorte van ernstig gehandicapte kinderen.⁸ Bovendien: ook al zijn de keuzen van de cliënten soms niet rationeel (in deze betekenis), de mensen die erfelijkheidsvoorlichting zoeken werden als zo superieur gezien dat zij hoe dan ook over het geheel genomen een positieve bijdrage zouden leveren aan de 'genenpool' - 'In other words: genetic counseling could afford to be nondirective...'⁹ Een tweede bijkomende verklaring van het ontstaan van de norm van niet-directiviteit betreft wellicht de 'machteloosheid' van de geneeskunde ten aanzien van genetische ziekten. Slechts in enkele gevallen is therapie beschikbaar. Wensouders met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind kan men (veelal) slechts 'preventieve opties' bieden. Echter, enkele van die opties - met name prenatale diagnostiek, eventueel gevolgd door een selectieve abortus - zijn controversieel (enkele decennia geleden veel meer dan nu). De counselor kon, aldus de socioloog Bosk, als het ware schone handen houden door zich niet in te laten met de keuzen die zijn cliënten maken.¹⁰

6.3 (Niet-)directiviteit: een evaluatie

In een 'kritiek van de niet-directiviteit' kan men verschillende wegen bewandelen. Er bestaan minstens twee soorten van kritiek. De eerste luidt dat (absolute) niet-directiviteit *onmogelijk* is, de tweede dat (absolute) niet-directiviteit *onwenselijk* is. Ik vermeld ze beide, maar concentreer mij op de laatste.

6.3.1 Niet-directiviteit: mogelijk?

Een aantal critici acht een niet-directieve erfelijkheidsvoorlichting simpelweg onmogelijk: deze voorlichting zal in de praktijk altijd elementen van sturing bevatten, zo niet expliciet, dan toch in ieder geval verkappt. Ik vermeld om te beginnen de socioloog Duster.¹¹ Hij vindt de voorstelling dat de cliënt zelf kan en mag kiezen, niet gehinderd door de waardeoordelen van derden, naïef. Duster gaat er van uit dat de meeste counselors hun best doen om de cliënt te laten kiezen op basis van diens *eigen* voorkeuren en overtuigingen. Echter, de attitude van de individuele counselor is volgens Duster niet het probleem. Het bestaan van een test als zodanig bevat immers al impliciet de boodschap dat de gezochte eigenschap onwenselijk is. Deze boodschap plaatst de cliënt onder een zekere druk. Een variant op deze kritiek luidt dat het spreken over 'medische indicaties' voor (bijvoorbeeld) prenatale diagnostiek de aanstaande ouders al een bepaalde kant opstuurt - 'wat geïndiceerd is, mag men immers niet (of althans niet zomaar) nalaten'.¹²

Een tweede argument wordt vertolkt door de Britse klinisch-geneticus Clarke.¹³ Hij wijst op de invloed van de sociale context en van de overheid. De financiële belangen van de overheid bij de preventie van de geboorte van gehandicapte kinderen zouden de belangen van de individuele cliënt kunnen gaan overschaduwen. Hij wijst er op dat in enkele regio's in Engeland aan het begin van de jaren zeventig is bepaald dat voor nieuwe medische voorzieningen slechts financiële middelen beschikbaar zijn als is aangetoond dat door die voorzieningen vergelijkbare besparingen mogelijk zijn. Hiermee dreigt het gevaar dat voor klinisch-genetische dienstverlening slechts geld beschikbaar is op voorwaarde dat het aantal selectieve abortussen stijgt. Ontstaat zo niet gemakkelijk een klimaat waarin de niet-directiviteit van de counselor onder druk komt te staan omdat het de eigen 'bedrijfsvoering' ondermijnt? Een zelfde risico is aanwezig als erfelijkheidsvoorlichting en prenatale diagnostiek van overheidswege zouden worden bevorderd met als doel 'het laag houden van de ziekte- en sterftecijfers'.¹⁴

De mogelijkheid van niet-directiviteit wordt - ten derde - aan de kaak gesteld op grond van kentheoretische overwegingen. Zo bekritisiseert de filosoof Gervais de opvatting dat de counselor in staat zou zijn om zich te beperken tot het presenteren van de objectieve

feiten.¹⁵ Weliswaar kan men in theorie feiten en waarden van elkaar scheiden, maar in de praktijk zijn zij niet te onderscheiden. Wat men als feiten presenteert is theorie-afhankelijk en waarde-geladen. Het waarnemen van de werkelijkheid gebeurt altijd in een bepaalde context; de theorie die wij aanhangen 'kleurt' de observatie. Verder moet volgens Gervais worden betwijfeld of het bestaan van een waarden-vrije, puur descriptieve, taal wel zo vanzelfsprekend is als vaak wordt verondersteld. Taal heeft (vaak) een evaluatieve component. Een voorbeeld is het begrip genetisch 'risico'. Dit bevat immers, in tegenstelling tot het meer neutrale begrip 'kans', een negatief waarde-oordeel: wat 'geriskeerd' wordt, bevat een onwaarde.

Het ontbreekt hier aan ruimte om deze sociologische en epistemologische kritiek grondig te becommentariëren. Ik volsta met enkele kanttekeningen. Om te beginnen realiseren de meeste counselors zich dat onvermijdelijk soms evaluatieve componenten binnensluipen in de voorlichting. Lichaamstaal, woordkeuze, 'timing' van interventies/opmerkingen, herhalingen, intonatie, etcetera. kunnen alle onbedoeld uitdrukking geven aan waarde-oordelen van de counselor en de keuze van de cliënt beïnvloeden. Niet-directiviteit wordt door (verstandige) counselors dan ook niet geclaimd als een vanzelfsprekende eigenschap, maar gezien als een ideaal dat zij zo dicht mogelijk moeten zien te benaderen (zij het met inachtneming van bepaalde grenzen, zie 6.3.2.2). Het is cruciaal dat de counselor zich realiseert dat zijn eigen waarden, zijn ervaringen en zijn opleiding de beschrijving van ziekten, met name van de ernst ervan, kunnen kleuren, dat zijn taalgebruik een 'important medium of transmitting values' is. Het is dan ook van belang dat de counselor communicatieve vaardigheden aanleert die hem in staat stellen tot een 'cliënt-centered' dialoog.¹⁶

In de genetic counseling is er toenemende aandacht voor het elimineren van dit soort waardeoordelen. Zo worden in de erfelijkheidsvoorlichting inzake erfelijke doofheid de termen 'normaal' en 'afwijkend' of aangedaan vervangen door de cultureel neutrale termen 'horend' en 'doof'. 'The changes in terminology made by the staff ... for direct communication and for written or visual counseling materials helped to make genetic counseling nondirective and increased the rapport between the counselors and counselees.'¹⁷ Uiteraard maakt de hulpvrager zijn keuzen niet in een vacuüm, zonder dat er sprake is van enige invloed vanuit de omgeving. Zo kan inderdaad ook van de beschikbaarheid van een test op zich, of van het spreken over 'medische indicaties' voor genetische testen, een zekere druk uitgaan om daarvan gebruik te maken. Dit doet echter geen afbreuk aan het belang van het ideaal van de niet-directiviteit, zoals Duster lijkt te suggereren, maar onderstreept het belang ervan. Juist omdat niet gegarandeerd is dat het ondergaan van een test inderdaad spoort met de eigen waarden van de hulpvrager is een niet-directieve attitude aangewezen, die gericht is op het bevorderen van de autonomie van de hulpvrager.

Hiermee kom ik aan de tweede, *ethische*, vraag: Is een ongeclausuleerde niet-directiviteit in de context van de 'reproductive counseling', zoals bijvoorbeeld bepleit door de com-

missie van het 'Institute of Medicine', wenselijk?¹⁸ Kan de counselor daar vanuit moreel oogpunt altijd mee uit de voeten?

6.3.2 Niet-directiviteit: wenselijk of bedenkelijk?

Op basis van het bovenstaande kan men al vermoeden dat een eenduidig antwoord op deze vraag niet mogelijk is. Men zal om te beginnen onderscheid moeten maken tussen de verschillende typen of *concepten* van niet-directiviteit. Het lijkt bovendien nuttig om een onderscheid te maken tussen enerzijds het (al dan niet) *verwerven* van genetische informatie door een cliënt of diens verzoek om een bepaalde test te krijgen, en anderzijds het *gebruiken* van (beschikbare) genetische informatie door de cliënt. Verder moet men differentiëren tussen de klassieke '*reproductieve*' genetische counseling en voorlichting over mogelijke genetische risico's voor de toekomstige gezondheid van de (eventueel) te onderzoeken persoon *zelf*. Relevant is tenslotte ook het onderscheid tussen het *gevraagd* of *ongevraagd* geven van advies, en tussen het counsellen van *competente* en *niet-competente* cliënten.

Erfelijkheidsvoorlichting in verband met (eventuele) genetische risico's voor iemands eigen gezondheid komt afzonderlijk aan de orde in paragraaf 6.4 (Genetische) counseling in verband met de voortplanting komt aan de orde in deze paragraaf. De opzet ervan is als volgt: eerst belicht ik een niet-directief alternatief voor de 'niets dan de feiten'-versie van niet-directief counsellen (paragraaf 6.3.1), daarna het thema 'directiviteit in verband met de voortplanting' (paragraaf 6.3.2).

6.3.2.1 'Moral education': een tussenweg

Een van de varianten van niet-directief counsellen is zoals gezegd de 'niets dan de feiten'-versie. De counselor beperkt zich hierbij tot het (zo objectief mogelijk) verstrekken van informatie over de medisch-genetische feiten en, indien er sprake is van een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind, over de uiteenlopende handelingsalternatieven.¹⁹ Deze manier van erfelijkheidsvoorlichting spoort naadloos met het zogenaamde '*informatie-model*' van de arts-patiënt relatie.²⁰ Dit model schiet, zo wordt in brede kring erkend, tekort: de taak van de arts in het algemeen en de counselor in het bijzonder houdt niet op bij het informeren van de patiënt over relevante medische of medisch-genetische feiten. Van de arts wordt óók gevraagd dat hij de patiënt of cliënt helpt bij het 'hanteren' van deze informatie; de informatie moet een plaats krijgen in het bestaan van de hulpvrager. Dit vereist een 'goed gesprek', waarin de verwachtingen en (morele en niet-morele) waarden van de hulpvrager worden verkend, met het doel te helpen bij het maken van een keuze die het best bij hem past. Emanuel en Emanuel spreken hier van het '*interpretatieve*' model van de arts-patiënt relatie.²¹ Binnen dit model is er dus uitdrukkelijk aandacht voor morele waarden en normen, en eventueel ook voor belangen van der-

den. Echter, de morele dimensie wordt slechts aan de orde gesteld vanuit het perspectief van de cliënt: de counselor heeft (binnen dit model) de taak te helpen bij het verhelderen en verwerkelijken van de waarden *van de cliënt* - het is de counselor niet toegestaan te appelleren aan *andere* waarden en morele gezichtspunten dan die van de cliënt. (Ook) deze 'interpretatieve' counseling is dus fundamenteel 'cliënt-centered'. Maar is het ook altijd de ethisch meest verantwoorde benadering?

Voor sommigen is dit wellicht een dwaze vraag; 'cliënt centered' counseling doet toch bij uitstek recht aan de morele eis om de *autonomie* van de cliënt te respecteren? Welnu, dit is voor discussie vatbaar. Men moet een onderscheid maken tussen enerzijds autonomie als recht om uiteindelijk zelf te kiezen en anderzijds autonomie in het besluitvormingsproces.²² Men kan het belang van het eerste onderschrijven zonder het tweede te erkennen; ook al is de hulpvrager, minstens tot op grote hoogte, vrij bij het bepalen van zijn keuze (inzake de voortplanting), het staat hem *niet* vrij om de gevolgen van zijn beslissingen te *negeren*. Een arts hoeft met het aankaarten van de morele aspecten van de verschillende handelingsalternatieven dan ook niet te wachten tot de cliënt hem daar toestemming voor geeft. Van dit onderscheid maakt Arras gebruik voor de onderhavige discussie: hij bepleit een zogenaamde 'moral education'-model van niet-directief counsellen.²³ Dit is gericht op het versterken van het besef van de morele dimensies van keuzen inzake de voortplanting. Dit model is bedoeld als een *compromis* tussen niet-directief counsellen en het meer controversiële directieve model, immers: het 'moral education' model is niet-directief wat betreft de *inhoud* van de keuze die de cliënt uiteindelijk maakt, maar directief wat betreft het *proces* van diens besluitvorming - de counselor ontzegt de cliënt immers het recht 'to waive a serious consideration of possible grave harm to others'. In de termen van Gervais: 'Such a revision will require the counselor to direct the cliënt through a much more intensive value-based scrutiny of the available options, playing an *active role* in *expanding* the client's awareness of the evaluative issues posed'.²⁴

Ik plaats bij dit 'moral education'-model de volgende kanttekeningen. Een eerste punt betreft de *ratio* van het 'morele vorming'-model. Arras zoekt naar een alternatief voor de gangbare ('cliënt centered') versie van niet-directief counsellen, omdat deze nauwelijks effect heeft op beslissingen van aanstaande ouders met een hoog genetisch risico, concreet: (de beperking tot) het objectief presenteren van medisch-genetische feiten leidt lang niet altijd tot de preventie van de geboorte van ernstig gehandicapte kinderen. Arras veronderstelt kennelijk dat het 'morele vorming'-model wat dit betreft effectiever is. Of dit vermoeden gegrond is, moet uiteraard nog blijken. Wat hier ook van zij, het 'vorming'-model kan ook om een *andere* reden worden verdedigd: aangezien keuzen inzake voortplanting een morele dimensie (kunnen) hebben, kan een manier van counseling die deze dimensie expliciteert bijdragen aan een geïnformeerde, weloverwogen, beslissing door de cliënt. Deze ratio kan waarschijnlijk op meer steun rekenen dan de door Arras gegeven ratio.

Ten tweede: een voordeel is dat het educatie-model de counselor niet dwingt om te doen

alsof de morele dimensie van de keuzeproblematiek naadloos samenvalt met de persoonlijke (morele) zienswijze van de individuele cliënt. Wellicht zullen sommigen dit model afwijzen op grond van het beginsel van respect voor autonomie, omdat het de cliënt 'dwingt' om zich rekenschap te geven van de morele aspecten van zijn probleemsituatie. Deze kritiek is mijns inziens dubieus, omdat zij blijkt geeft van een volledig 'uitgekleed' autonomie-concept. Men kan juist verdedigen dat de autonomie wordt *vergroot* door te weten wat men doet (door de morele aspecten van de eigen handelingsopties onder ogen te zien en bij de besluitvorming te betrekken), niet door zonder meer - onbezonnen - te doen wat men wil. Mensen hebben het vermogen om kritisch te reflecteren op hun wensen en om hun verlangens en preferenties te herzien.²⁵ Autonomie veronderstelt precies de aanwezigheid van deze capaciteit. Welnu, moreel overleg, gericht op het overwegen van de waarde van hetgeen wordt nagestreefd, draagt bij aan deze 'zelfreflectie'.

Hoewel het 'moral education'-model het maken van een *welovervogen* beslissing kan bevorderen is toch een waarschuwing op zijn plaats. In de alledaagse praktijk kan de grens tussen enerzijds het 'educatie'-model en anderzijds directief counselen gemakkelijk worden gepasseerd. Terecht stelt Yarbrough dat de psychosociale dynamiek van de arts-patiënt relatie de gelijkheid tussen beide partijen kan ondermijnen: '*Discussion on the part of the counselor has the potential to function as coercion in the life of the client*'.²⁶ Dit gevaar is geen reden om het educatie-model bij voorbaat af te wijzen, maar wel om in de opleiding tot genetic counselor vaardigheden aan te leren die dit gevaar helpen verkleinen.

En 'last, but not least': Arras lijkt te miskennen dat in onze samenleving een aanzienlijke pluraliteit aan morele opvattingen bestaat. Hoe ziet de morele vorming er tegen deze achtergrond inhoudelijk uit? *Welke* morele aspecten (mogen of moeten) worden ingebracht in de counseling? Het antwoord: 'alle' lijkt enigszins naïef wanneer men bedenkt dat vanuit de diverse levensbeschouwelijke posities velerlei verschillende morele waarden en normen relevant zijn. Alleen al om praktische redenen, zoals tijdgebrek, zal een *selectie* moeten plaatsvinden, of zal het ene aspect meer aandacht (mogen of moeten) krijgen dan het andere. Mij lijkt het bijvoorbeeld niet nodig dat de counselor, wanneer hij mensen met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind wijst op de optie van IVF-met-donoreicellen, meedeelt dat masturbatie volgens het leergezag van de rooms katholieke kerk 'onnatuurlijk en dus onaanvaardbaar' is. *Als* de counselor selecteert (wel *moét* selecteren) welke zijn dan de criteria? Is dit wenselijk dit helemaal aan de individuele counselor over te laten - met als gevaar dat morele educatie versmald wordt tot de (mogelijk enigszins buitenissige) morele visie van de individuele counselor? Hoe ziet het ideale-en-tegelijk-praktisch-haalbare 'moral education' model er uit? Dit zijn, lijkt mij, belangrijke vragen die aan de orde moeten komen wil een verantwoorde implementatie van het 'moral education' model mogelijk zijn.

Het 'moral education'-model vormt een correctie op zowel de 'niets dan de feiten'-versie van niet-directief counselen als op de louter interpretatieve variant. Rest de vraag of niet

onder omstandigheden óók directiviteit verantwoord of zelfs aangewezen kan zijn. Bedenk dat de counselor die het 'moral education'-model aanhangt *uiteindelijk* de keuze van de cliënt zal (moet) steunen: dit model is immers alleen directief wat betreft het *proces* van de besluitvorming. Welnu, moet de counselor inderdaad altijd de waarden, voorkeuren en voornemens van de cliënt respecteren? Mag hij de hulpvrager nooit advies geven? Moet hij bovendien, ongeacht de inhoud van diens voornemens, (actief) helpen bij de realisering ervan, overeenkomstig zijn vermeende professionele verplichting tot 'onvoorwaardelijke steun'?

6.3.2.2 Directiviteit: toetsen, regels, en uitzonderingen

Deze paragraaf concentreert zich op twee vragen. De eerste vraag betreft de counseling die gericht is op verheldering van de problematiek van de cliënt: mag de hulpverlener (moreel) advies geven inzake de voortplanting? De tweede vraag betreft de counseling van een cliënt die vraagt om prenatale diagnostiek. De toespitsing op dit type diagnostiek ligt in de context van een ethische analyse van 'reproductive counseling' voor de hand. Heeft de counselor een 'poortwachtersfunctie' bij de toegang tot prenatale diagnostiek? Of vereist het beginsel van niet-directiviteit inderdaad dat de counselor de waarden en preferenties van de cliënt te allen tijde respecteert en onvoorwaardelijke steun biedt bij het realiseren van diens 'parental goals'? Deze laatste vraag komt als eerste aan de orde.

Is de wil om te weten wet? Prenatale diagnostiek als casus

Indien respect voor de keuzevrijheid van de cliënt de hoogste waarde is (en absoluut zou gelden), zou ieder verzoek om prenatale diagnostiek mogen of zelfs moeten worden ingewilligd. In de praktijk wordt de vraag om prenatale diagnostiek echter door de arts gewogen - en soms te licht bevonden; de waarden van de cliënt botsen op medisch-professionele waarden, hetzij van de beroepsgroep als geheel, hetzij van de individuele hulpverlener of het betreffende team. Pleidooien voor niet-directiviteit gaan veelal samen met de erkenning van medisch-professionele grenzen aan het inwilligen van wensen van de cliënt. Zo besloot de Gezondheidsraadcommissie 'Erfelijkheid' haar pleidooi voor niet-directiviteit met de opmerking dat dit niet betekent dat de counselor 'zonder meer moet meegaan met ieder verzoek ... De adviesgever is bijvoorbeeld gehouden aan de professionele normen van zijn beroepsgroep'.²⁷ Hiermee is duidelijk dat de norm van niet-directiviteit functioneert binnen een medisch-ethisch kader dat (minstens globaal) grenzen stelt aan de toepassing van prenatale diagnostiek.

Bij de besluitvorming over het al dan niet bieden van toegang tot prenatale diagnostiek spelen verschillende - deels controversiële - toetsen een rol. Een *eerste* toets is gelegen in het in ons land algemeen onderschreven *object* van prenatale diagnostiek: deze heeft uitsluitend betrekking op kenmerken die een gezondheidsprobleem betreffen. Dit is ook vastgelegd in de eind 1995 gesloten 'Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno

1996. Indicaties en machtigingen' (van de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en de Zorgverzekeraars Nederland).²⁸ Dit betekent bijvoorbeeld dat er geen plaats is voor prenataal chromosoomonderzoek uitsluitend met de bedoeling om op grond van niet-medische ('psychosociale') overwegingen te selecteren op het geslacht. Tegen deze achtergrond worden in ons land ook enkele andere toepassingen van prenatale diagnostiek (prenataal onderzoek) afgewezen, bijvoorbeeld:

- a. prenataal onderzoek uitsluitend met het voornemen om de geboorte van (gezonde) draagsters van geslachtsgebonden ziekten te voorkomen, dit met de bedoeling om de betreffende meisjes later moeilijke afwegingen wat betreft hun voortplanting te besparen (zie hoofdstuk 5);
- b. prenatale 'vaderschapsbepaling' met het doel de zwangere vrouw te informeren over de identiteit van de verwekker van het kind, zodat zij een geïnformeerde beslissing kan maken over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap;
- c. het testen van de foetus op de geschiktheid om na de geboorte als *donor* van weefsel of een orgaan te kunnen fungeren ten behoeve van een broertje of een zusje (zie hoofdstuk 5)²⁹;
- d. prenatale (DNA-) diagnostiek van kenmerken die, net als het geslacht, niets te maken hebben met ziekte, zoals DNA-variaties die mogelijk samenhangen met de seksuele voorkeur van het toekomstige kind (het vermeende 'homo-gen').³⁰

Het gaat er hier niet om de verschillende 'niet-medisch-geïndiceerde' (on-)mogelijkheden aan een nadere ethische beschouwing te onderwerpen. Zij kunnen ieder onderwerp zijn van nader ethisch debat. Van belang in dit bestek is slechts de constatering dat de (in ons land erkende) object van prenatale diagnostiek een 'onvoorwaardelijke steun' aan de cliënt uitsluit.

Een *tweede* toets, waarover ook onder hulpverleners geen volledige overeenstemming bestaat, betreft het *voornemen* van de zwangere vrouw, meer in het bijzonder de conclusie die zij voornemens is te verbinden aan een eventuele ongunstige uitslag van het onderzoek. Het gaat hierbij vooral om de vraag of de hulpverlener de toegang tot prenatale diagnostiek mag (of zelfs moet) ontzeggen aan een vrouw die abortus bij voorbaat afwijst. (Dit laatste komt in de praktijk overigens niet vaak voor). In het onderstaande komt deze vraag om te beginnen in algemene zin aan de orde. Vervolgens spitst ik de vraag toe op prenatale diagnostiek van later in het leven optredende, onbehandelbare, ziekten. Ik zal verdedigen dat de tweede toets in de regel geen steun verdient, maar wel in uitzonderlijke (deels hypothetische) gevallen.

De praktijk met betrekking tot de tweede toets is niet uniform. In een aantal centra hanteert men ten overstaan van vrouwen die prenatale diagnostiek vragen, maar een abortus onder alle omstandigheden bij voorbaat afwijzen een zogenaamd 'ontmoedigingsbeleid'. De belangrijkste reden voor dit beleid is dat aan (invasieve vormen van) prenatale diagnostiek het risico op een miskraam kleeft (0.2-0.5%), en dat men dit risico niet wil nemen als de vrouw aan een ongunstige uitslag bij voorbaat geen consequenties

wil verbinden. Een tweede argument voor het ontmoedigingsbeleid is dat een ongunstige uitslag aanstaande ouders die abortus afwijzen confronteert met een belastende wetenschap. Deze toets was reeds jaren geleden voorwerp van politieke discussie, getuige bijvoorbeeld de Kamervragen van het G.P.V.-kamerlid Schutte: 'Acht de staatssecretaris het gewenst, dat een dergelijk onderzoek niet wordt belast met de vraag of bij de ouders bereidheid bestaat tot een abortus provocatus in geval van een vastgestelde afwijking bij het nog ongebornen kind?' De heer Dees, destijds staatssecretaris van het (toenmalige) ministerie van WVC, antwoordde (mede namens de minister): 'Ja. Het al of niet verrichten van het onderzoek mag op geen enkele wijze afhankelijk zijn van de vraag of de (aanstaande) ouders bereid zijn het eventueel afbreken van de zwangerschap in overweging te nemen'.³¹ De richtlijnen inzake genetisch onderzoek van bijvoorbeeld de Raad van Europa bevatten een zelfde bepaling.³²

Ik acht de argumenten voor een ontmoedigingsbeleid niet overtuigend. (Dit beleid wordt nog wankeler indien in de toekomst niet-invasieve prenatale diagnostiek - 'fetal cell sorting' - mogelijk zou worden, waaraan immers niet het risico kleeft dat men een miskraam induceert). De genoemde argumenten onderstrepen wel het belang van goede voorlichting aan en begeleiding van de aanstaande ouders. Bovendien pleiten onder andere de volgende overwegingen voor een 'onvoorwaardelijke' - niet aan het voornemen van de vrouw gerelateerde - toegang³³:

- prenatale diagnostiek is gericht op het informeren van de aanstaande ouders. De meesten van hen hebben deze informatie nodig om een geïnformeerde beslissing te kunnen nemen over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap, anderen om zich beter te kunnen voorbereiden op de eventuele geboorte van een gehandicapt kind. Wie alleen het eerste motief aanvaardbaar vindt, creëert een onaanvaardbare rechtsongelijkheid;
- een belangrijk doel van prenatale diagnostiek is het wegnemen van ernstige bezorgdheid van aanstaande ouders met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind. Het blokkeren of bemoeilijken van de toegang tot deze diagnostiek kan ertoe leiden dat een aantal aanstaande ouders onnodig ongerust blijft;
- prenatale diagnostiek van een afwijking kan soms een tijdig perinataal ingrijpen mogelijk maken, waardoor de prognose voor het kind verbetert (denk bijvoorbeeld aan bevalling in een gespecialiseerd centrum).

Hoewel het uitgangspunt van een onvoorwaardelijke, niet aan het voornemen van de vrouw gerelateerde, toegang tot prenatale diagnostiek (voorzover medisch geïndiceerd) in zijn algemeenheid steun verdient, mag men dit mijns inziens niet verabsoluteren.³⁴ Ik licht dit toe aan de hand van twee voorbeelden, die beide relevant zijn voor de discussie over grenzen aan de niet-directiviteit.

Het *eerste* voorbeeld betreft prenatale diagnostiek van later in het leven optredende, onbehandelbare ziekten, zoals de ziekte van Huntington (HD).³⁵ Prenatale diagnostiek van HD vindt, zeker ook in ons land, slechts plaats indien de ouders voornemens zijn om in geval van een ongunstige uitslag abortus te laten verrichten. Zodoende wordt een

uitzondering gemaakt op het beginsel van de niet-directiviteit. Is dit aanvaardbaar? Bestaan er tussen de 'traditionele' toepassingen van prenatale diagnostiek (gericht op ziekten die zich reeds bij de geboorte of tijdens de vroege kinderjaren manifesteren) en prenatale diagnostiek van 'late onset' ziekten moreel relevante verschillen die maken dat de algemene norm hier haar geldigheid verliest?

Het standpunt van de commissie 'Erfelijkheid' van de Gezondheidsraad luidde dat hier sprake is van een *onoplosbaar dilemma* tussen enerzijds het belang van aanstaande ouders bij een mogelijk geruststellende uitslag en anderzijds het recht van het toekomstige kind om niet te weten (dit is het recht van het kind om te zijner tijd zelf te kunnen beslissen inzake het al dan niet ondergaan van de voorspellende test).³⁶ Mijns inziens weegt het recht van het kind *zwaarder*, en is een slechts voorwaardelijke toegang tot prenatale diagnostiek in dit geval gerechtvaardigd en zelfs aangewezen. In dit verband is de (vrijwel) unanieme afwijzing van (postnatale) presymptomatische diagnostiek van de ziekte van Huntington bij kleine kinderen van belang; dergelijk onderzoek vindt, voorzover bekend, niet plaats, ook niet als ouders daarop aandringen, omdat het indruist tegen het recht van het kind om niet te weten - van een onoplosbaar dilemma is hier geen sprake. (zie hoofdstuk 8) Om redenen van consistentie moet deze praktijk analoog worden toegepast in het kader van prenatale diagnostiek van de ziekte van Huntington: dit mag niet plaatsvinden als de ouders hoe dan ook voornemens zijn de zwangerschap uit te dragen; in dat geval zou men immers de *facto* presymptomatische diagnostiek bij het kind verrichten. Of het presymptomatisch onderzoek nu *voor* of *na* de geboorte plaatsvindt is redenerend vanuit de belangen en rechten van het opgroeiende kind niet van belang: 'the timing of harm is irrelevant'.

De ervaring wijst - gelukkig - uit dat aanstaande ouders die een selectieve abortus bij voorbaat afwijzen veelal terugkomen van hun verzoek nadat zij door de counselor zijn voorgelicht over de risico's van (een ongunstige uitslag van) de prenatale test voor het toekomstige kind.³⁷

Deze casus illustreert dat Arras' 'moral education'-model van niet-directief counselen soms niet volstaat; de counselor moet in dit geval immers het recht van het toekomstige kind op niet-weten laten prevaleren boven de belangen en preferenties van de aanstaande ouders, als deze althans hun verzoek handhaven.³⁸ Ook het door de Canadese 'Royal Commission on New Reproductive Technologies' bepleite compromis is problematisch: de counselor zou in dit geval prenatale diagnostiek moeten *ontmoedigen* (ontraden) - met een beroep op het belang bij niet-weten of de autonomie van het toekomstige kind - maar hij dient de aanstaande ouders, indien deze onverhoopt insisteren, vanwege het beginsel van respect voor hun autonomie toch toegang te verschaffen.³⁹ Met andere woorden: de counselor zou *directief* counselen moeten combineren met het verschaffen van *onvoorwaardelijke* toegang. Dit voorstel lijkt mij incoherent: indien volgens deze commissie de bezwaren tegen de test in dit geval zodanig zijn dat zij een uitzondering op het beginsel van de niet-directiviteit noodzakelijk acht, kan zij de hulpgever toch niet tegelijk moreel

verplichten de test aan te bieden op grond van het feit dat de aanstaande ouders zich niet gevoelig tonen voor deze morele bezwaren?

De voorwaardelijke toegang laat overigens onverlet dat een vrouw te allen tijde de vrijheid heeft om na het ontvangen van een ongunstige uitslag terug te komen van haar eerder geuite voornemen, en de zwangerschap uit te dragen. De impliciete boodschap van het onderhavige beleid mag niet zijn 'dat men abortus moet laten verrichten als de uitslag ongunstig is'. De directieve boodschap is dat toekomstige kinderen te zijner tijd zelf moeten kunnen beslissen over presymptomatisch onderzoek op dragerschap van HD, en dat om die reden vragen van ouders om de test niet worden gehonoreerd. Strikt in deze lijn doorredenerend zou ook geen prenatale diagnostiek van (de aanleg voor) HD mogen plaatsvinden. Echter, vrouwen hebben in onze samenleving (binnen bepaalde grenzen) de vrijheid om, indien zij zich naar hun eigen oordeel in een noodsituatie bevinden, te besluiten tot een abortus. Cliënten die voornemens zijn om van die vrijheid gebruik te maken indien de foetus drager van het Huntington-gen zou zijn, krijgen, anders dan cliënten die abortus provocatus bij voorbaat afwijzen, wel toegang tot prenatale diagnostiek; de uitvoering van dat voornemen betekent immers dat geen drager wordt geboren - en dus: dat van een schending van het recht op niet weten van een toekomstig kind geen sprake zal zijn.

Een *tweede* voorbeeld van een (slechts) voorwaardelijke toegang tot prenatale diagnostiek betreft een situatie die zich tot nog toe, voorzover mij bekend, niet heeft voorgedaan, maar volgens een aantal deskundigen geenszins denkbeeldig is: een verzoek om prenatale diagnostiek met het voornemen een onverhoopt 'normale' foetus te laten aborteren.⁴⁰ De reden dat ik vrij uitvoerig in ga op deze vooralsnog hypothetische casus is dat deze een belangrijke heuristische waarde heeft.

Ik neem als voorbeeld een paar, waarvan man en vrouw een erfelijke vorm van doofheid hebben die géén deel uitmaakt van een samenstel van afwijkingen - de zogenaamde '*non-syndromic*' doofheid, die bij ongeveer 75% van de mensen met een erfelijke vorm van doofheid vóórkomt. (Een vergelijkbare problematiek zou zich kunnen voordoen met betrekking tot bijvoorbeeld achondroplasie, een vorm van erfelijke dwerggroei). De ervaring met het counselen van dove paren wijst uit dat meeste doven zowel blij zijn met een horend als met een doof kind.⁴¹ Sommige paren hebben echter liefst een doof kind: zij voelen zich bedreigd en onzeker door het vooruitzicht van een kind dat gewoon kan horen. Bovendien zien zij doofheid vaak niet als een (ernstige) handicap; veel doven maken deel uit van de (hechte) subcultuur van dove mensen, waarin frequent onderling wordt gehuwd, en waarin doofheid vaak eerder wordt beleefd als een variatie op het spectrum van het normale dan als een handicap, een variatie waarmee prima te leven valt, zéker binnen de eigen subcultuur. Welnu, de meer dan honderd genen die erfelijke doofheid veroorzaken worden momenteel in snel tempo in kaart gebracht.⁴² Daarmee komt de technologie om genoemde wens te vervullen in principe beschikbaar: prenataal DNA-onderzoek naar de erfelijke aanleg voor één van de vormen van ('niet-syndromale')

doofheid - met het oog op het aborteren van de *normale* foetus. (Voor de goede orde wijs ik er nogmaals op dat erfelijke doofheid genetisch zeer heterogeen is, en dat deze casus alleen al op genetisch-theoretische gronden slechts in uitzonderlijke gevallen aan de orde kan zijn).

Dit type (vooralsnog fictieve) casuïstiek is, aldus de Amerikaanse klinisch geneticus Nance, wellicht 'the ultimate test of non-directive counseling'.⁴³ Daarin heeft hij denk ik gelijk, omdat een eventuele 'dysgenetische' toepassing van prenatale diagnostiek de bestaande referentiekaders rond genetic counseling in het algemeen en prenatale diagnostiek in het bijzonder overhoop zou gooien. Enkele (Nederlandse) counselors aan wie ik deze casus voorlegde reageerden dan ook verontwaardigd: 'Dit is toch een perversering van de prenatale diagnostiek!'. Soortgelijke reacties werden gegeven door Canadese artsen.⁴⁴ Het is echter niet uit te sluiten dat een aantal counselors vindt dat het verantwoord kan zijn te helpen garanderen dat een doof kind wordt geboren. Zij zullen ter rechtvaardiging van hun positie waarschijnlijk wijzen op het belang van respect voor de subcultuur van doven, en voor de in die subcultuur vigerende norm dat doofheid 'gewoon een variatie' is. (Nance zelf lijkt deze mening toegedaan⁴⁵). Zij zullen vermoedelijk niet onderschrijven dat de bedoelde toepassing *dysgenetisch* is, want deze kwalificatie veronderstelt dat doofheid een handicap is - hetgeen juist wordt ontkend. Binnen het hier geschetste perspectief is prenatale diagnostiek 'om te selecteren op doofheid' wellicht niets meer dan een logisch vervolg op de recent gegroeide (en in brede kring aanvaarde) praktijk om het taalgebruik van genetic counselors te ontdoen van waardeoordelen die de dominante cultuur weerspiegelen van mensen die kunnen horen: wie niet 'in terminis' wil discrimineren, moet evenmin discrimineren wat betreft het oogmerk van prenatale diagnostiek - 'Wie A zegt, moet ook B zeggen'. De Amerikaanse filosoof Green heeft onlangs betoogd dat deze stap verantwoord is: '... in cases of this sort, individual freedom should prevail on both sides. Parents should be free to seek professionals willing to assist them in their requests. Genetic professionals ... should be free to make their own decisions or to set their own policies in responding to requests for information of this sort. Whichever policy they choose cannot be faulted as clearly wrong'.⁴⁶

Naar mijn mening is hier echter een afwijzend standpunt aangewezen. Waarom? *Niet* vanwege het feit dat men een *gezonde* foetus zou aborteren - dat is regel bij de 'klassieke' abortus provocatus, en voor het aborteren van een gezonde foetus bestaan minstens in een aantal gevallen aanvaardbare ('goede') redenen. Bovendien: stel, 'for the sake of argument', dat het paar zijn doel zou kunnen bereiken door *pre*-conceptionele maatregelen, bijvoorbeeld via genetisch onderzoek van de onbevuchte eicel, gevolgd door een selectieve bevruchting van uitsluitend eicellen *met* een genmutatie die leidt of predisponeert tot doofheid bij het kind - dan zouden de (althans: mijn) morele bedenkingen niet helemaal (of misschien: helemaal niet) verdwijnen. Mijn afwijzend standpunt komt evenmin voort uit het feit dat aanstaande ouders een dove foetus geboren willen laten worden. Men kan er alle respect voor hebben als aanstaande ouders een kind met een dergelijke handicap

kunnen aanvaarden. Waar wringt hem dan de schoen? Het schokkende is dat men een doof kind *prefereert*, een handicap die ongetwijfeld een ernstig nadeel ('comparative disadvantage') is voor het kind. De opvatting dat doofheid 'gewoon een variatie op het spectrum der normaliteit' is, lijkt mij onhoudbaar.⁴⁷ De negatieve kanten van doofheid en de invaliderende aard ervan kunnen slechts worden ontkend (of gebagatelliseerd) in een omgeving die optimaal is ingericht voor en aangepast aan doven, maar zullen zich onweersaanbaar manifesteren in 'the real world': dove mensen hebben daar op vele terreinen beduidend minder kansen en mogelijkheden.

De casus 'prenatale diagnostiek om te selecteren op doofheid' (of tegen 'normaliteit') is, zoals gezegd, intrigerend vanwege zijn heuristische waarde. Hij dwingt tot een bezinning op het doel en de normatieve fundamenteën van de klinische genetika. Het primaire *doel* van 'reproductieve' erfelijkheidsvoorlichting en prenatale diagnostiek is volgens de dominante opvatting *niet* de preventie van de geboorte van een kind met een aandoening of afwijking - dit is hoogstens een nuttig effect - maar het vergroten van de mogelijkheden van de cliënt tot *zelfbeschikking*, concreet: het mogelijk maken van een geïnformeerde keuze inzake de voortplanting, die past bij de waarden van de individuele cliënt. Kan dan niet juist de counselor die desgevraagd mee zou werken aan het opzettelijk doen ontstaan van een gehandicapt kind zich beroepen op de gangbare filosofie van zijn beroepsgroep, zoals Nance lijkt te suggereren? Stellen de critici van deze toepassing van prenatale diagnostiek dan niet in feite de normatieve fundamenteën (de 'filosofie') van de 'reproductive' counseling ter discussie?

Tegenover deze visie kunnen twee alternatieven worden geplaatst. De *eerste* mogelijkheid is dat de filosofie van de erfelijkheidsvoorlichting fundamenteel wordt gewijzigd: 'Het is bij nader inzien niet vol te houden dat erfelijkheidsvoorlichting uitsluitend of primair het vergroten van de zelfbeschikking van de cliënt tot *doel* heeft, en dat de eventuele bijdrage aan de preventie van de geboorte van gehandicapte kinderen van geen of slechts secundair belang is voor het bepalen van de effectiviteit van de voorlichting. Wij moeten erkennen dat het - of althans één - doel van de voorlichting gelegen is in preventie, dat het respecteren of vergroten van zelfbeschikking ofwel 'slechts' één doel is (naast preventie), ofwel een moreel principe dat bij de realisering van het (dominante) doel van de erfelijkheidsvoorlichting, namelijk preventie, in acht moet worden genomen'.⁴⁸ Binnen deze optiek krijgt met andere woorden respect voor autonomie 'slechts' een instrumentele waarde. Ik wil pleiten voor de *tweede* optie, inhoudend dat de gangbare filosofie van de erfelijkheidsvoorlichting weliswaar wordt gehandhaafd, maar wordt gepreciseerd. De taak van de genetic counselor (vaak kortheidshalve gedefinieerd als helpen bij de realisering van de 'parental goals' van de cliënt) is en blijft gericht op het bevorderen van geïnformeerde keuzen die passen bij de eigen waarden van de cliënt, met dien verstande dat de beschikbare genetische technieken niet mogen worden toegepast om te selecteren tegen normale kenmerken of gezondheid. Het gaat hier, als ik het goed zie, niet zozeer om een wijziging van de dominante beroepsethiek, alswel om het *expliciteren van hetgeen*

impliciet is (maar tot nog toe zó vanzelfsprekend was dat het geen explicitering behoefde). Toegepast op de casus: omdat het vermogen om te horen geen afwijking of ziekte is, mag de counselor niet meewerken aan het uitsélectioneren van deze eigenschap. Het dove paar zou dan ook geen toegang mogen krijgen tot prenatale diagnostiek.

Regelmatig laait in de samenleving de discussie op over de vraag of het indicatiegebied voor prenatale diagnostiek niet nader zou moeten worden omschreven en beperkt. Sommigen bepleiten een (derde) toets betreffende de *ernst* van de aandoeningen of afwijkingen die prenataal zouden mogen worden opgespoord, aan de hand van een te ontwikkelen lijst van 'echt ernstige' ziekten. In de 'Overeenkomst 1995' is echter bewust van een 'lijst' afgezien. Uitgangspunt van de betrokken beroepsgroepen is dat de ervaring met de betrokken afwijking van de adviesvragers zwaar weegt bij het oordeel over het al dan niet honoreren van de vraag om prenatale diagnostiek. Dat is mede ingegeven door het feit dat het vaak om zeldzame aandoeningen gaat, waarmee noch de gynaecoloog noch de klinisch geneticus een grote ervaring heeft voor wat betreft de daadwerkelijke belasting in het dagelijks leven.⁴⁹ (Zie hoofdstuk 5) Dit laat onverlet dat er vragen kunnen worden gesteld die door hulpverleners als problematisch kunnen worden ervaren, en hen voor moeilijke afwegingen plaatsen. In alle klinisch genetische centra zijn overlegsituaties geregeld voor het bespreken van deze moeilijke ('ongebruikelijke en controversiële') vragen.

Dit betekent dat er wat betreft de ernst van prenataal aan te tonen afwijkingen en aandoeningen geen toets van de beroepsgroep-als-collectief bestaat (geen 'landelijke norm'), maar dat de ernst van de afwijking of aandoening waarvoor prenatale diagnostiek wordt gevraagd wel 'lokaal', door het betreffende team, kan worden getoetst. Verschillen van mening over 'moeilijke gevallen' kunnen ertoe leiden dat de klinisch genetische centra tot een uiteenlopend antwoord komen. Dit is, gezien de aard van de te maken afwegingen, onvermijdelijk. Indien een hulpverlener, alles afwegend, tot de conclusie komt dat hij in dergelijke 'grenssituaties' geen medewerking wil verlenen aan prenatale diagnostiek, zal hij de hulpvrager moeten verwijzen naar ander centrum.

In het vorige hoofdstuk heb ik opgemerkt dat het criterium 'ernst van de ziekte' eigenlijk een *pars pro toto* is; bij het beoordelen van de vraag om prenatale diagnostiek zijn tenminste drie factoren relevant, die in hun onderlinge samenhang moeten worden gewogen:

- de ernst (*strictu sensu*) van de ziekte, in samenhang met de mogelijkheden tot behandeling;
- de beginleeftijd van de ziekte;
- de grootte van het risico dat een kind met het betreffende gendefect later inderdaad de ziekte krijgt (de penetrantie van de genmutatie).

De relevantie van dit laatste aspect wordt zowel door de ethische commissie van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' als door de Canadese 'Royal Commission on New Reproductive Technologies' erkend; beide achten prenatale 'susceptibility' testen, dit wil

zeggen prenatale diagnostiek van genetische predisposities voor multifactoriële ziekten, (vooralsnog) onverantwoord.⁵⁰ In dezelfde lijn bepaalt de genoemde 'Overeenkomst 1995' dat prenataal DNA-onderzoek (behalve voor mitochondriële ziekten) in ons land slechts beschikbaar is indien er sprake is van een verhoogd risico op 'autosomaal dominant erfelijke, autosomaal recessief erfelijke, en X gebonden aandoeningen'⁵¹ Dit is in feite een additionele, aan de ernst van de genetische afwijking gerelateerde, (landelijke) toets bij de toegang tot prenatale diagnostiek.

Deze overwegingen rond de verschillende *toetsen* bij de toegang tot prenatale diagnostiek maken duidelijk dat de beroepsethiek, afspraken met verzekeraars, en persoonlijke (gewetens-)overtuigingen grenzen stellen aan het respect voor de waarden en keuzen van de cliënt. De arts is, in de termen van de filosoof Brock, een 'independant agent' met professionele (deels door de beroepsgroep vastgelegde, deels persoonlijke) 'commitments', die de eigen hulpverlening bij het realiseren van de waarden van de cliënt leiden én begrenzen.⁵² Waar precies de grens tussen verantwoorde en onverantwoorde toepassingen van prenatale diagnostiek moet worden getrokken, daarover verschillen - ook onder hulpverleners - de meningen. Dat niet ieder verzoek om prenatale diagnostiek kan worden ingewilligd, wordt echter, zeker ook in ons land, door alle betrokken artsen erkend. Hoewel respect voor de autonomie van de hulpvrager een belangrijke norm is, geldt dit niet absoluut; van niet-directiviteit in de zin van een *onvoorwaardelijke* steun, wat de cliënt ook vraagt ('U vraagt, wij draaien') is geen sprake.

Mag de arts (ongevraagd) adviseren?

Bij een verzoek om prenatale diagnostiek is primair de arts aan zet - hij moet, rekening houdend met de hierboven genoemde overwegingen, beslissen of hij toegang verschaft. In de context van genetic counseling met betrekking tot de voortplanting zijn uiteraard nog andere vragen aan de orde. Mag een arts bijvoorbeeld, ten overstaan van mensen met een sterk verhoogde kans op het krijgen van een gehandicapt kind, een pre-conceptioneel advies geven om van genetisch-eigen kinderen af te zien (helemaal afzien van kinderen, adoptie, KID, eiceldonatie)? Mag een arts ten overstaan van een vrouw die een medische indicatie heeft voor prenatale diagnostiek, maar - na voorlichting terzake - niet om deze diagnostiek vraagt, aandringen op het ondergaan van dit onderzoek? En mag de arts, indien prenatale diagnostiek uitwijst dat de vrucht een afwijking heeft, aansturen op een bepaalde beslissing? Deze context, waar primair de cliënt aan zet is, is de oorspronkelijke 'Sitz im Leben' van de norm der niet-directiviteit: de counselor moet mensen met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind in alle vrijheid en in overeenstemming met hun *eigen* waarden en levensbeschouwing laten besluiten over a) het al dan niet ondergaan van genetisch onderzoek en b) het al dan niet nemen van maatregelen gericht op het voorkómen van de geboorte van een gehandicapt kind: afzien van genetisch-eigen kinderen, of prenatale diagnostiek, eventueel gevolgd door selectieve abortus. Met betrekking to de vraag: 'mag de erfelijkheidsvoorlichter adviseren?' is vanwege de

complexiteit van de materie een eenduidige stellingname onmogelijk. Ten behoeve van de overzichtelijkheid zal ik de vraagstelling enigszins inperken, en wel door een dubbel onderscheid als het ware 'weg te strepen'. Ten eerste het onderscheid tussen directiviteit ten overstaan van competente of (meerderjarige) niet-competente cliënten. Het counsellen van *niet*-competente individuen *vraagt* om een afzonderlijke doordenking en blijft hier verder buiten beschouwing. De problematiek kan worden geïllustreerd aan de hand van de volgende casus ⁵³: Een vrouw is draagster van het fragiele X-syndroom. Zij heeft een subnormaal IQ, heeft regelmatig psychotische aanvallen, en is in het verleden uit de ouderlijke macht ontzet wegens kinderverwaarlozing. Er is opnieuw kindervens. Via de huisarts bezoekt zij een klinisch genetisch centrum. Er bestaat een groot risico dat zij opnieuw niet in staat zal blijken haar eventuele kind te verzorgen. Hoe dient de arts zich in dit geval op te stellen? Mag hij bezorgd om het lot van de vrouw en de eventuele toekomstige kinderen de rol van adviseur op zich nemen? De vraag stellen is, zo lijkt het, haar beantwoorden. Wellicht ten overvloed wijs ik er op dat het motief om voortplanting te ontraden hier niet 'eugenetisch' is, maar pedagogisch; het gaat niet om het voorkómen van de geboorte van een verstandelijk gehandicapt kind, maar om het ontraden van het verwekken van een kind wiens welzijn in het betreffende gezin ernstig zou worden bedreigd.

Ten tweede het onderscheid tussen een gevraagd en een ongevraagd advies. Wat betreft de vraag om een advies inzake de voortplanting ('Dokter, wat zou u doen?') het volgende. Hulpverleners spraken in dit verband wel van 'the terrible question'⁵⁴. In het verleden waren genetic counselors in meerderheid sterk gekant tegen het geven van gevraagd advies. Het was gebruikelijk om, in reactie op een dergelijke vraag, te benadrukken dat alleen de hulpvrager zelf kan ontdekken wat in zijn specifieke omstandigheden en gegeven zijn eigen, persoonlijke levensovertuiging de beste keuze is. Counselors komen de laatste tijd echter steeds meer terug van hun weigering desgevraagd advies te geven. De ervaring wijst uit dat het 'terugspelen' van de vraag om advies niet altijd vruchtbaar is.⁵⁵ Een aantal cliënten vindt dat de hulpverlener hen met genoemde weigerachtige houding in de kou laat staan. Het uitgangspunt zal altijd moeten zijn dat de hulpverlener een klimaat probeert te scheppen waarin de hulpvrager *zelf* tot een keuze kan komen. In een aantal gevallen zal een tweede gesprek, eventueel ook met een psycholoog, waarin alle relevante aspecten nog eens op een rij worden gezet en de persoonlijke problematiek nader wordt geëxploreerd, uitkomst kunnen bieden. Is dat niet het geval, dan kan de arts overwegen mee te delen wat andere cliënten in vergelijkbare situaties hebben gedaan. Indien de hulpvrager echter zijn vraag om een advies handhaaft, en de counselor van mening is dat het niet-geven van zijn persoonlijke mening de cliënt meer schade toebrengt dan openheid terzake, is het niet onverantwoord om de eigen mening te geven. De hulpverlener moet daarbij wel aangeven dat hij zijn persoonlijke mening geeft, en dat de hulpvrager verantwoordelijk blijft voor de te nemen beslissing.

Het vervolg van mijn beschouwing betreft uitsluitend het (al dan niet) geven van *onge-*

vraagd advies aan *competente* cliënten. Eerst komen de bezwaren tegen ongevraagd advisering aan de orde. Deze bezwaren manen, zo wordt verdedigd, tot grote terughoudendheid wat betreft het geven van ongevraagd advies, maar laten ruimte voor uitzonderingen. Vervolgens komt aan de orde hoe de theorie zich verhoudt tot de praktijk: proberen hulpverleners inderdaad ruimte te scheppen waarin de cliënt een eigen keuze kan maken? Proberen zij het ideaal van de niet-directiviteit zo dicht mogelijk te benaderen? Daarna wordt betoogd dat de deugd van de niet-directiviteit (in de zin van: afzien van het geven van ongevraagd advies) tegen de achtergrond van nieuwe mogelijkheden tot primaire en secundaire preventie en therapie kan verkeren in een ondeugd. De paragraaf besluit met enkele kanttekeningen bij de attitude van de hulpverlener ten aanzien van het gebruik van genetische informatie door de hulpvrager ten behoeve van diens verwanten

Inventaris en weging van de bezwaren

De beroepsethiek eist dat de counselor (aanstaande) ouders met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind, alsmede vrouwen die zwanger zijn van een kind met een bepaalde afwijking of aandoening, in alle vrijheid laat kiezen tussen de verschillende opties - het geven van (ongevraagd) advies geldt als een kunstfout. Wat is de grondslag van deze norm? Welke argumenten pleiten voor deze standaard - en snijden zij hout? Tenminste vier argumenten spelen een rol:

1. Het eerste bezwaar tegen het ongevraagd geven van advies luidt dat dit een ondermijning is van de autonomie/keuzevrijheid van de cliënt. Vaak wordt het geven van ongevraagd advies gelijkgesteld met het *opdringen van de eigen mening*, met een aantasting van de keuzevrijheid van de aanstaande ouders. Strikt genomen kan men op dit bezwaar het nodige afdingen; het is niet waar dat een (ongevraagd) advies van de counselor per se de keuzevrijheid van de cliënt ondermijnt. Veel zal afhangen van de *manier waarop* de counselor de cliënt tracht te beïnvloeden: probeert hij de cliënt door redelijke argumenten te overtuigen van de juistheid van een bepaalde beslissing ('non-coercive persuasion') of wil hij de cliënt door bepaalde vormen van 'coercive influence' (bedreigen, intimideren, etcetera) zijn eigen mening opdringen? Het eerste bezwaar doet onvoldoende recht aan de uiteenlopende vormen en *gradaties* van directiviteit. Deze verschillen zijn moreel relevant: pogingen tot morele overreding hoeven geenszins een inbreuk te vormen op de keuzevrijheid van de cliënt. Men kan zelfs verdedigen dat 'mensen en hun autonomie serieus nemen' betekent dat je soms met ze in debat moet gaan.⁵⁶

Al is het onderhavige bezwaar naar de letter genomen aanvechtbaar, het is niet zonder betekenis voor de praktijk van de erfelijkheidsvoorlichting. Het is immers zeer de vraag of een 'argumentatieve' vorm van directief counsellen in de praktijk niet gemakkelijk verwordt tot een meer dwingende variant van directief counsellen. Het 'in de theorie' onderscheiden van verschillende vormen en gradaties van beïnvloeding is één ding, de vertaling in de alledaagse gesprekssituatie is iets anders. Het is alleen al vanwege de

afhankelijkheidsrelatie tussen cliënt en hulpverlener (samenhangend met onder andere het verschil in kennis tussen beiden) goed denkbaar dat óók vormen van overreding die de vrijheid van de hulpvrager in principe intact laten, de facto een min of meer sterke drang uitoefenen. In welke mate dit het geval zal zijn, zal uiteraard mede afhangen van de mondigheid en weerbaarheid van de individuele cliënt.

Het eerste bezwaar tegen ongevraagde advisering heeft overigens ook een maatschappelijke component. Het gaat er niet alleen om dat de keuzevrijheid van de individuele cliënt door een ongevraagd advies van de individuele counselor onder druk kan komen te staan. Het gevaar is immers niet denkbeeldig dat het toelaten van ongevraagde advisering - zeker indien dit gangbaar (eerder uitzondering, dan regel) zou worden - bijdraagt aan het ontstaan van een maatschappelijk klimaat waarin voor de individuele keuzevrijheid minder plaats is.

2. Een tweede bezwaar tegen het ongevraagd geven van de eigen mening luidt dat dit resulteert in een verwijdering tussen cliënt en counselor; de cliënt kan gemakkelijk het idee krijgen dat de counselor onvoldoende aandacht heeft voor de eigen vragen en noden, en primair geïnteresseerd is in zijn eigen 'ethische agenda'.

3. Het derde bezwaar luidt dat ongevraagde advisering kan leiden tot een ongunstige beeldvorming met betrekking tot erfelijkheidsvoorlichting, en zelfs kan bijdragen aan de weerstand tegen deze voorlichting.⁵⁷ Een dergelijke directiviteit, zo wordt gevreesd, doet de klassieke rol van de eugenetisch georiënteerde 'gatekeeper' herleven, en staat haaks op het streven van de klinische genetica expliciet en publiekelijk afstand te nemen van de vroegere eugenetica.

Dit bezwaar betreft uiteraard niet ongevraagde advisering als zodanig, maar directief counselen in een bepaalde *richting*, namelijk gericht op het nemen van maatregelen om de geboorte van een gehandicapt kind te voorkómen. Het geven van ongevraagd advies gericht op het *uitdragen* van de zwangerschap onttrekt zich aan deze kritiek.

4. 'Last but not least': over de vraag, welke keuzen inzake voortplanting (on-)verantwoord zijn, bestaan grote verschillen van mening: Welke risico's mogen aanstaande ouders nemen? Waar ligt de grens tussen 'verantwoorde' en 'onverantwoorde' keuzen - en hoe die grens te bepalen? Gegeven deze dissensus, rijst de vraag welke moraal de counselor dan mag of moet voorhouden aan mensen met een verhoogd risico op een gehandicapt kind. Bestaan er criteria om te bepalen of de moraal van de hulpverlener (zijn ethische intuïties en/of argumenten) beter is dan de opvattingen van de hulpvrager?

In de theorievorming over 'verantwoord ouderschap' ('genetic responsibility') zijn twee argumentatielijnen te onderscheiden. Het eerste type argumentatie cirkelt rond de verantwoordelijkheid van aanstaande ouders jegens de samenleving - concreet: de verantwoordelijkheid om de samenleving niet nodeloos op te zadelen met de kosten van

de behandeling en verzorging van kinderen met een handicap. Voor de erfelijkheidsvoorlichting zou dit (kunnen) betekenen dat counselors cliënten aanspreken op hun verantwoordelijkheid om middels het nemen van preventieve maatregelen bij te dragen aan kostenbeheersing. Deze argumentatie vindt in de gezondheidsethiek weinig steun.⁵⁸ Voorzover het geven van ongevraagd advies al aanvaardbaar wordt geacht, zoekt men de rechtvaardiging daarvan niet in de financiële belangen van de samenleving, maar in de belangen van het toekomstige kind: de counselor zou onder omstandigheden wellicht mogen of zelfs moeten proberen bij te dragen aan het voorkómen van ernstig, vermijdbaar, leed.

De cruciale vraag in dit verband is: (hoe) kan de counselor op een niet-willekeurige ('objectiveerbare') wijze bepalen dat bepaalde beslissingen in het licht van de belangen van het nageslacht onverantwoord zijn? Terecht wijst Chadwick er op dat dit niet alleen een probleem is voor de individuele counselor die onder omstandigheden bereid is tot het ongevraagd geven van advies, maar óók voor 'de ethische theorie in het algemeen'.⁵⁹ Het is wellicht betrekkelijk eenvoudig consensus te bereiken over de relevante aspecten van 'reproductive responsibility'. Te denken valt aan:

- het vermogen en de bereidheid van aanstaande ouders om hun verantwoordelijkheid voor de opvoeding en verzorging van het toekomstige kind te aanvaarden;
- de ernst van de eventuele ziekte of handicap(s);
- de kans dat het kind inderdaad de betreffende ziekte of handicaps zal hebben/krijgen (de grootte van het risico);
- de belasting voor de ouders die gegeven is met het vermijden van het risico.

Het *noemen* van deze aspecten van 'reproductive responsibility' - bijvoorbeeld in het kader van het 'educatie-model' van niet-directief counselen - is echter iets anders dan het operationaliseren en *afwegen* ervan. Niet alleen ontbreken met betrekking tot de afzonderlijke aspecten duidelijke standaarden ('Welk risico is nog moreel aanvaardbaar, welk niet meer?' 'Welke mate van lijden is nog aanvaardbaar?'). Bovendien beschikken wij niet over eenduidige regels voor het bepalen van het relatieve gewicht van deze aspecten in de te maken afweging. De hiermee gegeven problemen met betrekking tot de inhoudelijke afbakening van 'verantwoord ouderschap' impliceren ipso facto dat de rechtvaardiging van een concreet moreel advies door de hulpverlener - minstens in veel gevallen - voor discussie vatbaar zal zijn.⁶⁰

Tegen de achtergrond van deze bezwaren tegen het geven van ongevraagd advies aan aanstaande ouders met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind, is er alle reden vast te houden aan het uitgangspunt van de niet-directiviteit. Vooral de dreigende inbreuk op de autonomie van aanstaande ouders en het ontbreken van een 'gouden standaard' voor het onderscheiden van verantwoorde en onverantwoorde keuzen inzake de voortplanting wegen zwaar. Velen zullen het beginsel onderschrijven: 'Hoe ernstiger de ziekte, en hoe groter de kans dat het toekomstig kind deze ziekte krijgt, des

te moeilijker is het op de wereld zetten van een kind te rechtvaardigen'. Als het echter aankomt op concrete risico-situaties blijkt meestal dat risico's die voor de één onaanvaardbaar hoog zijn, voor de ander nog acceptabel zijn, en dat over de ernst van allerlei ziekten verschillend wordt (kan worden) gedacht. Het argumenteren in termen van 'harm-/probability' ratio's is geen wiskunde, maar een grotendeels subjectieve aangelegenheid.

Mag de hulpgever zich dan *nooit* directief opstellen? Is ieder ongevraagd advies te allen tijde onaanvaardbaar? De literatuur is op dit punt ambivalent. Zo stelt een commissie van de Gezondheidsraad enerzijds dat *elk* uitoefenen van druk onjuist is.⁶¹ Anderzijds poneert de commissie als richtlijn dat de hulpverlener '... nimmer een dusdanige druk op de adviesvrager mag uitoefenen dat deze niet meer geacht kan worden de beslissing in vrijheid te hebben genomen' en dat de adviesgever '*in beginsel alleen desgevraagd*' eigen mening zal mogen geven. Deze laatste richtlijnen laten enige ruimte voor het geven van een ongevraagd advies. Een soortgelijke spanning is te vinden in de gezondheidsrechtelijke literatuur. Zo stelt Leenen enerzijds dat het eigen morele oordeel van de hulpverlener (de counselor) geen rol hoort te spelen; hij mag geen drang uitoefenen - ook geen morele drang. Anderzijds onderkent Leenen dat, indien de arts ernstige bezwaren heeft tegen de beslissing van de cliënt, niet van hem kan worden verwacht dat hij zijn mening verzwijgt. Hij zal die dan wel moeten motiveren.⁶²

Het uitgangspunt van niet-directiviteit ten overstaan van hulpvragers met een verhoogde kans op het krijgen van een gehandicapt kind verdient mijns inziens blijvend steun. Tegelijk lijkt een *categorische* afwijzing van het geven van ongevraagd advies in deze context moeilijk te verdedigen. In uitzonderlijke gevallen zou het aanvaardbaar kunnen zijn dat de hulpverlener ongevraagd zijn eigen mening geeft als hij vindt dat de aanstaande ouders onvoldoende rekening houden met de belangen van het toekomstige kind. (Als tussenstap - een mildere variant van directiviteit - valt te overwegen dat de hulpverlener het paar eerst informeert over meningen van anderen, zonder meteen zijn eigen opvatting te geven). De rechtvaardiging van deze 'uitzondering op de regel' is gelegen in het voorkómen van ernstig lijden. Ik denk bij de hier bedoelde uitzondering aan extreme risico-situaties, waarin de kans op het krijgen van een aangedaan kind zeer groot is (denk vooral aan Mendeliaans overervende ziekten, waarbij de kans op een aangedaan kind varieert van 25-50%), en waarbij het tegelijk gaat om ziekten die voor het kind met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid een zeer ernstig lijden met zich meebrengen.⁶³ Bij wijze van voorbeeld noem ik het syndroom van Lesch Nyhan en de spierziekte van Duchenne.

Tegen de achtergrond van de genoemde bezwaren tegen directiviteit acht ik het ongevraagd geven van de eigen opvatting door de hulpverlener niet alleen slechts aanvaardbaar in uitzonderlijke gevallen, maar bovendien slechts onder bepaalde *voorwaarden*:

1. De hulpverlener moet uitdrukkelijk aangeven dat hij zijn *persoonlijke* opvatting geeft;
2. De uiteindelijke keuze dient te blijven aan de cliënt. Dit heeft implicaties voor de wijze waarop de hulpverlener zijn mening geeft: hij dient zijn zienswijze te beargumenteren en

zich te beperken tot een poging tot rationele ('non-coercive') overreding. Bovendien moet de hulpverlener de cliënt expliciet wijzen op diens eigen verantwoordelijkheid voor de te nemen beslissing;

3. Een zekere mate van objectivering bij het (eventueel) geven van een ongevraagd advies is wenselijk. Zoveel mogelijk dient te worden voorkómen dat cliënten worden geconfronteerd met aanvechtbare of zelfs volstrekt subjectieve opvattingen van individuele hulpgevers over (on-)verantwoorde keuzen. De gewenste objectivering kan, minstens tot op zekere hoogte, worden bereikt door 'moeilijke gevallen' te bespreken in het teamoverleg (in ziekenhuizen en klinisch genetische centra) of anders een 'second opinion' te vragen aan een terzake deskundige arts;

4. Het aanvaarden van het geven van een ongevraagd advies (in uitzonderlijke gevallen) heeft implicaties voor de opleiding van hulpverleners die betrokken (zullen) zijn bij erfelijkheidsvoorlichting: naast bijvoorbeeld medische genetica, - psychologie, en training in het ontwikkelen van communicatieve vaardigheden zal ook (toegepaste) ethiek (training in het ontwikkelen van 'normative reasoning skills') een integraal bestanddeel van de opleiding moeten zijn;

5. De aanvaarding van ongevraagde advisering in individuele gevallen maakt 'process research' eens te meer van belang. Daardoor kunnen de voor- en nadelen, alsmede eventuele praktische problemen, beter in kaart worden gebracht. Dergelijk evaluatieonderzoek kan leiden tot het formuleren van nadere voorwaarden.

Tot slot van deze evaluatie enkele kanttekeningen bij twee onderscheidingen die vragen om een nadere bezinning. Ten eerste: De bovenstaande overwegingen hebben betrekking op *pre*-conceptionele erfelijkheidsvoorlichting aan paren met een hoog risico op het krijgen van een kind met een ziekte die voor het kind langdurig en extreem lijden met zich meebrengt. Kan het ook in de context van erfelijkheidsvoorlichting aan zwangere vrouwen aanvaardbaar zijn een uitzondering te maken op het beginsel van de niet-directiviteit? Bij de beantwoording van deze vraag wil ik twee situaties onderscheiden. Ten eerste (in het verlengde van de zojuist besproken problematiek) de situatie waarin prenataal onderzoek aangeeft dat voor het toekomstige kind zeer ernstig lijden dreigt. Kan het dan aanvaardbaar zijn dat de hulpverlener (ongevraagd) adviseert tot het laten verrichten van een abortus? Men zou kunnen verdedigen dat het vanuit het perspectief van het toekomstige kind gezien niet uitmaakt of de counselor vóór of tijdens de zwangerschap ongevraagd zijn persoonlijke opvatting geeft. Zo redenerend zou er in een uitzonderlijk geval ook ruimte kunnen zijn voor een ongevraagd advies om de zwangerschap te laten afbreken. De counselor zal echter altijd moeten respecteren dat een afbreking van de zwangerschap voor een aantal vrouwen om morele en/of levensbeschouwelijke redenen geen aanvaardbare optie is. De counselor dient zich tevens te realiseren dat een selectieve abortus voor vrouwen een traumatische ervaring kan zijn. Wat als - de tweede situatie - de foetus een zeer milde aandoening blijkt te hebben, of een kleine afwijking die goed

behandelbaar is? Mij lijkt dat de counselor dan een abortus zou mogen ontmoedigen. Dit is te meer het geval als een vrouw na prenataal chromosoomonderzoek te kennen geeft dat zij abortus wil enkel en alleen omdat de foetus niet het gewenste geslacht heeft (geslachtskeuze om niet-medische redenen).⁶⁴ De rechtvaardiging van deze uitzondering is gelegen in de opvatting dat een abortus om triviale redenen op gespannen voet staat met de beschermwaardigheid van de foetus. Terzijde wijs ik er op dat mijn standpunt fundamenteel anders is dan het voorstel van Hoedemaekers.⁶⁵ Uitgaande van de opvatting van de gelijke beschermwaardigheid van de ongeborene en de pasgeborene, bepleit hij dat de (zeer restrictieve) criteria voor levensbeëindiging bij pasgeborenen als oriëntatiepunt worden gebruikt bij het beleid wat betreft verzoeken om selectieve abortus. Dit zou betekenen dat bij een gebleken afwijking of aandoening van de foetus directiviteit met het oog op het uitdragen van de zwangerschap *regel* (in plaats van, zoals door mij bepleit, een hoge uitzondering) is.

En ten tweede het (reeds eerder aangestipte) onderscheid tussen het expliciet geven van advies en verkapte vormen van directiviteit, zoals het geven van incomplete of gekleurde informatie ('overt-prescriptive' versus 'covert-prescriptive'). Het bovenstaande betreft voornamelijk de expliciete directiviteit. Wellicht is verkapte directiviteit nog problematischer dan het expliciet geven van de persoonlijke mening. Immers, verkapte sturing kan worden gezien als een ernstiger bedreiging van de autonomie van de hulpvrager - een mondige cliënt kan zich wel 'weren' tegen expliciete adviezen van de arts, maar niet of nauwelijks tegen adviezen die vermomd zijn als objectief-medische feiten. Hulpverleners die een bepaalde opvatting naar voren brengen dienen hier openlijk voor uit te komen en hun argumenten kenbaar te maken, 'rather than presenting slanted information under the guise of objectivity'.⁶⁶ Verkapte vormen van directiviteit staan op gespannen voet met de eerste van de hierboven genoemde voorwaarden voor het (in een uitzonderlijk geval) geven van ongevraagd advies.

Theorie en praktijk

In hoeverre beantwoordt de praktijk van de 'reproductive counseling' aan de norm van de niet-directiviteit? Hierover valt vooralsnog weinig met zekerheid te zeggen, zeker met betrekking tot de praktijk in ons land. Het empirisch onderzoek rond erfelijkheidsvoorlichting betreft tot nog toe grotendeels de effecten ervan. De aandacht gaat daarbij uit naar vragen als: Hebben hulpvragers na deze voorlichting een juist beeld van hun risico op het krijgen van een gehandicapt kind? In welke mate draagt erfelijkheidsvoorlichting bij aan het voorkómen van de geboorte van gehandicapte kinderen? Welke determinanten bepalen de uiteindelijke keuze van cliënten met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind? Empirisch onderzoek naar de manier waarop erfelijkheidsvoorlichting wordt gegeven ('process research') is veel minder verricht. Dit betekent dat er weinig of geen harde gegevens zijn met betrekking tot de verhouding theorie-praktijk, bijvoorbeeld als het gaat om het beginsel van de niet-directiviteit.

Uit het weinige onderzoek dat hiernaar is verricht komen wel enkele vermoedens naar voren. In de eerste plaats lijkt het er op dat veel hulpverleners die het belang van een niet-directieve opstelling onderschrijven van mening zijn dat er situaties zijn waarin een uitzondering op de regel gerechtvaardigd is. Ten tweede bestaat de indruk dat er tussen de verschillende beroepsgroepen die betrokken zijn bij erfelijkheidsvoorlichting significante verschillen in benaderingswijze bestaan. Uit onderzoek in Engeland blijkt dat obstetrici eerder geneigd zijn tot directiviteit dan klinisch genetici, en dat deze laatsten weer eerder neigen naar directiviteit dan de 'genetic nurses'.⁶⁷ Vergelijkbaar onderzoek uit de VS laat zien dat klinisch genetici veel minder geneigd zijn tot directiviteit dan andere artsen (kinderartsen, obstetrici, gynaecologen en huisartsen).⁶⁸

Onderzoek in ons land toont aan dat veel huisartsen, verloskundigen en gynaecologen voorstander zijn van opvattingen over genetic counseling die op gespannen voet staan met het ondersteunende en niet-directieve karakter dat deze voorlichting zou moeten hebben. Deze hulpverleners lijken vaak meer belang te hechten aan het feitelijk gebruik van prenatale diagnostiek en het voorkómen van ernstige afwijkingen en ziekten. Zo bleek een meerderheid van de geënquêteerde hulpverleners het eens te zijn met de volgende opvattingen⁶⁹ :

- 'Zwangere vrouwen zijn zeer gebaat bij een duidelijk richtinggevend advies over prenatale diagnostiek'.
- 'Erfelijkheidsvoorlichting moet de besluitvorming van vrouwen en hun partners over het verrichten van prenataal onderzoek in de goede richting sturen'.
- 'Het belangrijkste doel van erfelijkheidsvoorlichting aan vrouwen die zwanger zijn of willen worden is om zoveel mogelijk ernstige aangeboren afwijkingen of ernstige erfelijke ziekten te voorkómen'.
- 'Alle zwangere vrouwen die ouder zijn dan 36 jaar zouden de vrucht prenataal moeten laten onderzoeken op het syndroom van Down'.

Opvattingen voorspellen zoals bekend slechts in beperkte mate het concrete gedrag van mensen. Uit dit onderzoek kan dus niet worden geconcludeerd, dat de hulpverleners er feitelijk naar streven zoveel mogelijk vrouwen (met een medische indicatie) prenatale diagnostiek te laten ondergaan. Toch zijn de bevindingen van dit onderzoek verontrustend, in het licht van de genoemde bezwaren tegen directiviteit. De onderzoeksbevindingen geven te meer aanleiding tot zorg omdat de beroepsgroepen die eerder geneigd lijken te zijn tot een directieve attitude naar verwachting in toenemende mate betrokken zullen zijn bij erfelijkheidsonderzoek- en voorlichting. Nader onderzoek naar de praktijk van de erfelijkheidsvoorlichting en de attitude van de betrokken hulpverleners is van belang.

De morele implicaties van primaire en secundaire preventie

Het ontstaan van de norm van de niet-directiviteit kan, zoals gezegd, deels worden verklaard uit de medische onmacht met betrekking tot aangeboren en erfelijke ziekten en uit de morele ambivalentie van een aantal van de opties om de geboorte van een gehandi-

capt kind te voorkómen. Tijden veranderen: door een samenspel van uiteenlopende factoren (meer inzicht in de aetiologie van allerlei ziekten, verbetering van beeldvormende en chirurgische technieken, etcetera) is het steeds vaker mogelijk ziekten bij het toekomstige kind 'at risk' te voorkómen (primaire preventie) of door tijdig - in de prenatale fase - ingrijpen de prognose van het aangedane kind te verbeteren (secundaire preventie). Voorbeelden van primaire preventie zijn - naast een gezonde leefstijl - het gebruik van AZT (en andere antiretrovirale middelen) door HIV-seropositieve zwangeren, gericht op het reduceren van de kans op verticale transmissie (vergelijk hoofdstuk 2), en het adviseren van foliumzuursuppletie aan vrouwen met kinderwens, gericht op het verkleinen van de kans op neurale buisdefecten.⁷⁰ Het volgen van een dieet door 'PKU-moeders' gericht op het voorkómen van ernstige complicaties van het maternaal PKU-syndroom, is te beschouwen als een mengvorm van primaire en secundaire preventie; het phenylalanine-gehalte van de moeder wordt verlaagd tot een niveau dat niet meer giftig is voor de foetus. Naar verwachting zullen de mogelijkheden tot behandeling van de aangedane vrucht in utero geleidelijk toenemen.⁷¹ Een voorbeeld van secundaire preventie is het toedienen van hormonen aan vrouwen die zwanger zijn van een vrouwelijke foetus met het adrenogenitaal syndroom, gericht op het voorkómen van virilisatie.⁷² Niet uitgesloten mag worden dat op langere termijn ook prenatale (somatische) gentherapie mogelijk wordt, bijvoorbeeld van cystische fibrose.

Wat betekenen deze nieuwe mogelijkheden voor de verantwoordelijkheid van aanstaande ouders en voor de taak en beroepsethiek van de counselor? Het volstaat hier om enkele grote lijnen te schetsen.

De beschikbaarheid van mogelijkheden tot primaire en secundaire preventie kan er toe leiden dat de vrouw een morele plicht heeft van die mogelijkheden gebruik te maken. Hiermee is niet gezegd dat de vrouw geen abortus zou mogen laten verrichten. Waar het om gaat is dat de vrouw, indien zij er voor kiest de zwangerschap uit te dragen, moreel verplicht is gezondheidsschade voor de vrucht c.q. het toekomstige kind zoveel mogelijk te vermijden.⁷³ Het gaat hier om een prima facie plicht. Of een dergelijke plicht in een concreet geval het zwaarst weegt zal afhangen van met name

- de ernst van de aandoening die kan worden voorkómen en de mate waarin de prognose voor het aangedane kind kan worden verbeterd;
- de grootte van de kans dat het kind gezondheidsschade oploopt indien van de beschikbare preventieve opties geen gebruik wordt gemaakt;
- de effectiviteit van de betreffende preventieve opties;
- de veiligheid van de interventie;
- de belasting van de preventieve interventie voor de betreffende vrouw.

Wat betreft de reikwijdte van de morele plicht van de zwangere vrouw jegens de ongeborene (in zijn hoedanigheid van toekomstig kind) bestaan minimale en maximale opvattingen. Een minimale opvatting luidt dat de vrouw moreel verplicht is gezondheidsschade te voorkómen wanneer dit geen grote opofferingen van haar vraagt. Het

proportionaliteitsbeginsel vereist dat er een redelijke verhouding moet zijn tussen enerzijds de voordelen (gezondheidswinst) voor het toekomstige kind en anderzijds de nadelen (belasting, risico's) voor de vrouw. Als vuistregel zou kunnen gelden: de morele plicht tot primaire en/of secundaire preventie weegt zwaarder naarmate de risico's van het afzien van preventie groter zijn, de preventieve opties zelf effectiever zijn (en minder schadelijke neveneffecten hebben voor de vrucht), en minder belastend of riskant voor de vrouw. Het moge duidelijk zijn dat de uitkomst van de in concrete situaties te maken afweging niet altijd duidelijk zal zijn. *Indien* de vrouw in een individueel geval de morele plicht zou hebben toestemming te verlenen voor prenatale therapie, dan kan dit soms impliceren dat zij tevens een morele plicht heeft om toestemming te verlenen voor prenatale diagnostiek, namelijk als 'opstapje' voor een eventueel noodzakelijke therapie. Of van deze laatste plicht inderdaad sprake is, zal wederom afhangen van een aantal factoren, waaronder de grootte van de risico's van prenatale diagnostiek.

Wat betekent een en ander nu voor de taak en attitude van de hulpverlener? Geldt ook hier het uitgangspunt van de niet-directiviteit? In de praktijk is het gebruikelijk om zwangeren (en vrouwen die zwanger willen worden) te adviseren bepaalde preventieve maatregelen te nemen; adviezen inzake het gebruik van foliumzuur raken geleidelijk meer ingeburgerd, terwijl het voorschrijven van een dieet aan PKU-moeders al jaren hoort tot de professionele standaard. Daar is niets mis mee, integendeel: gegeven het belang van het toekomstige kind bij het beperken van de kans op gezondheidsschade ligt het in de rede dat de hulpverlener adequate informatie over de mogelijkheden tot preventie verstrekt en, waar nodig, aandringt op het benutten van die opties. Aansluitend bij de zojuist geformuleerde vuistregel met betrekking tot de verantwoordelijkheid van de vrouw om gezondheidsschade zoveel mogelijk te voorkómen, kan men met betrekking tot de taak van de arts verdedigen dat de rechtmatigheid van (ongevraagde) adviezen en morele drang toeneemt naarmate de mogelijke gezondheidswinst voor het kind groter is en de belasting en risico's voor de vrouw kleiner zijn. Tegen deze achtergrond kan het onder omstandigheden tevens verantwoord (of zelfs aangewezen) zijn dat de hulpverlener een vrouw met een hoog (verhoogd) risico op het krijgen van een aangedaan kind ongevraagd adviseert prenatale diagnostiek te laten verrichten, met het oog op het initiëren van medische interventies ten behoeve van het toekomstige kind.

De beroepsethiek in de context van de klassieke 'reproductive counseling' wijkt dus opvallend af van de beroepsethiek in situaties waarin gezondheidswinst te behalen valt voor de foetus. Dit wijst niet op een fundamentele incoherentie, maar doet recht aan belangrijke verschillen tussen de beide contexten. In de klassieke context betekent een eventueel advies om de geboorte van een gehandicapt kind te voorkómen dat men van mensen vraagt om ofwel van genetisch-eigen kinderen af te zien ofwel gebruik te maken van prenatale diagnostiek, eventueel gevolgd door een selectieve abortus. Beide opties zijn voor vele aanstaande ouders geen reële optie, zodat het bedoelde advies voor hen in feite zou neerkomen op het vragen van een onmogelijk offer. Wij zagen eerder dat één van de

elementen die moet worden afgewogen bij het bepalen van de grenzen van 'verantwoord ouderschap' gelegen is in de belasting die gegeven is met het vermijden van het betreffen- de risico voor het nageslacht. De belasting die verbonden is met verschillende vormen van primaire en secundaire preventie is vaak veel geringer, terwijl deze typen van preventie - anders dan bijvoorbeeld een selectieve abortus - niet gekenmerkt worden door morele en levensbeschouwelijke ambivalentie. Deze prenatale vormen van preventie zijn vanuit medisch-ethisch perspectief (tot op zekere hoogte) vergelijkbaar met de preventieve maatregelen die wij van ouders verwachten met betrekking tot reeds geboren kinderen.

Risico's voor verwanten

De bovenstaande overwegingen hebben betrekking op de vraag naar de (eventuele) rol van de hulpverlener wat betreft het beïnvloeden van de wijze waarop de hulpvrager omgaat met de wetenschap van een verhoogd genetisch risico voor het eigen nageslacht. Omdat genetische informatie tegelijk persoonlijk en familiair is, is een verbreding van het perspectief van belang. Binnen de klinische genetica geldt tot op zekere hoogte: 'The patient is the family'; vanwege het erfelijk karakter van genetische afwijkingen en aandoeningen raakt de arts door onderzoek bij de hulpvrager vaak op de hoogte van informatie die ook voor verwanten - en de partner - van de hulpvrager van groot belang kan zijn, bijvoorbeeld in verband met de voortplanting. Het verstrekken van deze informatie kan hen in staat stellen tot een geïnformeerde keuze en ernstig leed voorkómen. Tegen deze achtergrond heeft de cliënt de verantwoordelijkheid om zijn verwanten (en uiteraard de eigen partner) in te lichten over ernstige risico's voor het nageslacht. Een en ander heeft ook implicaties voor de verantwoordelijkheid van de arts. Hij zal de hulpvrager in ieder geval moeten wijzen op de implicaties van een ongunstige uitslag van het onderzoek voor verwanten (met kinderwens), en op hun mogelijk belang bij kennisname van het verhoogde risico. Onder omstandigheden - afhankelijk van de grootte van het risico en de ernst van de betreffende ziekte - heeft de hulpverlener de verantwoordelijkheid om bij de cliënt met kracht aan te dringen op het (laten) verstrekken van de relevante informatie. Gezien de mogelijke belangen van deze 'derden' kan (ook hier) een niet-directieve opstelling van de hulpverlener jegens de hulpvrager misplaatst zijn.

Indien gewenst, zal de hulpverlener in overleg met de hulpvrager zoeken naar mogelijkheden om te helpen bij het informeren van de familie. Het spreekt vanzelf dat het benaderen en inlichten van de verwanten met tact dient te gebeuren, en dat de informatie vergezeld moet gaan van een aanbod tot counseling.

6.4 Een nieuwe focus - een nieuwe moraal?

De norm van de niet-directiviteit is ontstaan in de context van de '*reproductive*' counse-

ling. In het bovenstaande is betoogd dat niet-directiviteit in deze context een belangrijk uitgangspunt dient te blijven, met dien verstande dat deze norm in verschillende opzichten dient te worden geclausuleerd. De focus van het erfelijkheidsonderzoek is geleidelijk breder geworden: steeds vaker is zogenaamd *voorspellend* ('predictief', 'pre-symptomatisch') genetisch onderzoek mogelijk, dit is onderzoek bij gezonde individuen naar de aanwezigheid van een genetische risicofactor voor de eigen toekomstige gezondheid. Het dragen van een genetische aanleg voor een later optredende ziekte wil lang niet altijd zeggen dat men later met zekerheid de betreffende ziekte krijgt. Bij *monogene* ziekte zal de aanleg meestal tot de ziekte leiden. Bij de *multifactoriële* aandoeningen daarentegen betekent dragerschap van de aanleg 'slechts' dat men een verhoogd risico heeft op de betreffende ziekte. De zogenaamde voorspellende waarde van een ongunstige uitslag van de test is hier dus veel geringer dan bij de monogene ziekten. Of de aanleg zich later zal manifesteren zal mede afhangen van bepaalde (vaak onbekende) milieufactoren, waaronder de leefstijl.

In het ideale geval draagt de wetenschap dat men een erfelijke aanleg of vatbaarheid heeft bij aan (primaire of secundaire) *preventie of therapie*. Vooralnog zijn de mogelijkheden daartoe echter zeer beperkt, bijvoorbeeld bij PKU (denk aan de neonatale screening), enkele vormen van hart- en vaatziekten, en (althans tot op zekere hoogte) bij erfelijke vormen van colon-, mamma- en ovariumcarcinoom. Tegen deze achtergrond is de opvatting van de Amerikaanse geneticus Motulsky, dat voorspellend onderzoek naar *vele* laat in het leven optredende ziekten een preventief of therapeutisch doel heeft, vooralnog 'wishful thinking'.⁷⁴

Gelden in het kader van voorspellend genetisch onderzoek de zelfde morele normen als in het kader van de klassieke erfelijkheidsvoorlichting? Meer in het bijzonder rijst de vraag of de verbreding van de focus van het erfelijkheidsonderzoek en de -voorlichting implicaties heeft voor het gewicht van de norm van de niet-directiviteit. Deze vraag kan niet eenduidig worden beantwoord. Van belang in dit verband is een dubbel onderscheid namelijk:

- 1) onderzoek bij (jong-)volwassenen (meerderjarigen) versus onderzoek bij kinderen (minderjarigen), en
- 2) onderzoek naar de aanleg voor ziekten waarbij preventie of behandeling mogelijk is versus onderzoek waarbij (vooralnog) geen preventieve - of behandelingsopties bestaan.

(Jong-) volwassenen

Net als bij andere vormen van genetisch onderzoek geldt dat het ondergaan van voorspellend genetisch onderzoek slechts aanvaardbaar is op basis van geïnformeerde en vrijwillige toestemming. Voor de vraag of, en zo ja, onder welke voorwaarden de hulpverlener mag sturen, is het van belang te weten of de drager preventieve opties heeft of niet.

Als het gaat om voorspellend onderzoek naar de aanleg voor ziekten waarvoor *geen preventie of behandeling* mogelijk is (zoals de ziekte van Huntington en de ziekte van

Alzheimer), is het aansturen op en aanmoedigen van het ondergaan van de test uit den boze. Vanwege de mogelijke psychische belasting van een predictieve test is het juist van groot belang dat de hulpverlener belangstellenden voor de test op een evenwichtige manier voorlicht over de implicaties (de voors en tegens) en met de betrokkenen nagaat of het ondergaan van de test alles afwegend inderdaad past bij hun eigen waarden en levensplan. Hiermee is tevens gezegd dat er, óók als het gaat om voorspellend onderzoek naar later in het leven optredende, onbehandelbare ziekten, ten overstaan van competente hulpvragers weinig ruimte is voor een paternalistisch ontmoedigings- of uitsluitingsbeleid, waarbij de hulpverlener weigert toegang te verschaffen tot het onderzoek omdat hij vermoedt dat de aanvrager psychische schade zal ondervinden door het onderzoek. (zie hoofdstuk 7) Wat echter als dragers wél preventieve of therapeutische opties hebben, waardoor zij ofwel het risico op het krijgen van de ziekte kunnen (eliminieren of althans) verkleinen, ofwel hun prognose kunnen verbeteren, bijvoorbeeld door een regelmatige medische controle, gericht op een vroegtijdige detectie en behandeling van de ziekte? Uiteraard zal de arts mensen 'at risk' moeten informeren over deze mogelijkheden, zodat zij dit kunnen betrekken bij de besluitvorming over het al dan niet ondergaan van de test. Maar wat is *hier* het gewicht van de norm van de niet-directiviteit? Gaat een arts die (ongevraagd) adviseert om het gezondheidsrisico te beperken zijn boekje te buiten? Dit is niet te verdedigen. Als uitgangspunt zou hier moeten gelden dat ongevraagde, op de genetische maat van het individu toegesneden, adviezen inzake 'monitoring', behandeling en/of leefstijl verantwoord zijn naarmate de mogelijke gezondheidswinst groter en de belasting en eventuele risico's van de te nemen preventieve maatregelen geringer is. Zo is het vanzelfsprekend dat de arts iemand met AAT-deficiëntie het roken ontraadt, en dat hij iemand met de aanleg voor familiale hypercholesterolemie aanspoort tot het volgen van een dieet en het nemen van cholesterolverlagende medicijnen. Dit betekent in feite dat dit type erfelijkheidsvoorlichting meer zal gaan lijken op een geïndividualiseerde gezondheidsvoorlichting en -opvoeding ('genetische GVO'), en dat de ethiek van dit type erfelijkheidsvoorlichting in belangrijke mate zal aansluiten bij de ethiek van GVO, voorzover die althans gericht is op gedragsverandering - en dus directief is.⁷⁵ Uiteraard geldt ook hier dat de hulpverlener op grond van het beginsel respect voor autonomie de keuzen van de cliënt moet respecteren.

De aldus gerechtvaardigde relativisering van het (belang van het) principe van de niet-directiviteit is mijns inziens meer ter zake dan de redenering van de Canadese gezondheidsjuriste Knoppers. Zij verdedigt dat de eis van de niet-directiviteit problematisch wordt 'as we move into genetic testing for risk factors present in common *multifactorial* - *diseases* ...; The ethos of non-directiveness, long maintained in the bygone area of *monogenic* identification and definitive rates of morbidity and mortality (often intimately linked to the highly personal and political question of abortion) can no longer be maintained in these new contexts'.⁷⁶ Het erfelijkheidspatroon van de uiteenlopende aandoeeningen - monogeen versus multifactorieel - is voor de (partiële) verandering van de attitu-

de en beroepsethiek van de erfelijkheidsvoorlichter van geen of slechts ondergeschikt belang. Waar het om gaat is dat de *focus* van het erfelijkheidsonderzoek door de introductie van presymptomatische DNA-diagnostiek breder is geworden, en dat mede daardoor hier en daar mogelijkheden tot (primaire en/of secundaire) preventie en behandeling beschikbaar komen.

Kinderen

Bij beslissingen over het al dan niet (laten) verrichten van voorspellend genetisch onderzoek geldt, zoals bij andere medische interventies, het belang van het kind als de fundamentele ethische norm. (Uitvoerig hierover hoofdstuk 8) De ouders zijn hieraan gehouden op grond van hun zorgplicht jegens het kind, de arts op grond van zijn 'zorg als goed hulpverlener'. De implicaties hiervan worden aanstonds aan de hand van enkele voorbeelden kort toegelicht.

Eerst wil ik aanstippen hoe de mogelijkheden tot voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen het denken over 'genetische verantwoordelijkheid' ('genetic responsibility') compliceren. De filosoof Twiss heeft een *typologie* uitgewerkt van concepten van 'genetische verantwoordelijkheid' van (aanstaande) ouders. Hij maakt een onderscheid tussen verschillende *rollen*, waaronder de rol van ouder-op-zich ('parent simpliciter'), en van ouders als lid van een familie.⁷⁷ De genetische verantwoordelijkheid die inherent is aan de rol van 'ouders op zich' wordt door Twiss uitgelegd in termen van 'verantwoord ouderschap'. De vraag in dat verband is, aldus Twiss: welke betekenis moeten aanstaande ouders vanuit moreel perspectief toekennen aan de kennis van genetische risico's voor hun eventuele toekomstige kinderen? Welnu, de introductie van het voorspellend genetisch onderzoek betekent dat de genetische verantwoordelijkheid van de 'ouders op zich' moet worden gedifferentieerd: men moet nu onderscheid maken tussen enerzijds de 'klassieke' genetische verantwoordelijkheid van aanstaande ouders jegens toekomstige kinderen, en anderzijds de genetische verantwoordelijkheid van ('actuele') ouders jegens *reeds aanwezige* kinderen. De belangrijkste nieuwe vraag waarmee ouders zich geconfronteerd zien is, wat de implicaties zijn van 'goed ouderschap' voor het al dan niet laten verrichten van voorspellend genetisch onderzoek bij hun kind.

Voorspellend genetisch onderzoek bij kleine kinderen naar de aanleg voor later in het leven optredende onbehandelbare ziekten, zoals de ziekte van Huntington, wordt terecht vrijwel unaniem afgewezen. Een ongunstige uitslag zou immers betekenen dat het kind wordt opgezadeld met belastende informatie, die het kind later wellicht nooit zou hebben gezocht. Er zou sprake zijn van een onaanvaardbare inbreuk op het recht van het kind om niet te weten. Indien ouders vragen om zulk predictief onderzoek van hun kind dient de counselor medewerking te weigeren (dit is ook de praktijk). Plaatsvervangende toestemming door de ouders biedt in dit geval geen rechtvaardiging voor onderzoek. Een beroep op het beginsel van niet-directiviteit (of op het vereiste van respect voor 'parental autonomy') is hier misplaatst.

Diametraal hiertegenover staat voorspellend genetisch onderzoek dat, vanwege de mogelijke gezondheidswinst, evident in het belang van het kind is. Voorbeelden zijn onderzoek van pasgeborenen op PKU, en onderzoek (bij kinderen 'at risk') op dragerschap van retinoblastoom of MEN 2A (multipole endocriene neoplasie). Gezien het belang van het kind bij het voorkómen van ernstige gezondheidsschade, en gezien de beschikbaarheid van effectieve vormen van preventie, hebben de ouders de verantwoordelijkheid (morele plicht) toestemming te verlenen voor voorspellend onderzoek van hun kind. Mochten zij onverhoopt toestemming weigeren, dan is morele druk door de hulpverlener, gericht op het alsnog verkrijgen van toestemming, verdedigbaar - zo niet aangewezen. Ook hier verliest het beginsel van niet-directiviteit haar gelding, en zou Arras' education-model te kort schieten.⁷⁸ (De vraag of, en zo ja wanneer, de arts ook *zonder toestemming* van de ouders voorspellend genetisch onderzoek kan verrichten bij het kind blijft hier buiten beschouwing).

Nogmaals: de verantwoordelijkheid jegens verwanten

Net als bij erfelijkheidsvoorlichting in verband met de voortplanting kan ook bij het voorspellend genetisch onderzoek de vraag spelen naar de verantwoordelijkheid van cliënt en hulpverlener jegens verwanten van eerstgenoemde.

Geheel in de lijn van hetgeen eerder is opgemerkt met betrekking tot het informeren van verwanten over mogelijke genetische risico's voor het nageslacht geldt, dat de cliënt zijn verwanten op de hoogte moet (laten) brengen van genetische risico's voor hun eigen gezondheid indien zij deze wetenschap (waarschijnlijk) kunnen gebruiken om gezondheidsschade te voorkómen of te beperken. De hulpverlener heeft de verantwoordelijkheid om de cliënt in voorkomende gevallen te wijzen op het belang van het (laten) verstrekken van deze informatie. (zie hoofdstuk 7) Is de cliënt daar niet toe bereid, dan kan een meer directieve opstelling van de hulpverlener, gezien de gezondheidsbelangen van de verwanten, gerechtvaardigd zijn.

6.5 Conclusies

Ik rond af met enkele conclusies en aanbevelingen:

1. De vraag of niet-directiviteit mogelijk is dient te worden onderscheiden van de vraag of niet-directiviteit wenselijk is. Praktische en kentheoretische problemen met betrekking tot het ideaal van de niet-directiviteit kunnen de discussie over de wenselijkheid ervan niet beslechten.
2. De norm van de niet-directiviteit is ontstaan in de context van de 'reproductive counseling', en is een concretisering van respect voor de autonomie van de cliënt inzake de voortplanting. Beroepsethische normen vormen een toets van de vraag om prenatale

diagnostiek.

3. Het 'morele educatie'-model is een correctie op zowel het informatie-model als het interpretatieve model van de arts-patiënt relatie. Van belang is een nadere discussie over de inhoud en mogelijke 'pitfalls' ervan.
4. Voor de ethische beoordeling van het geven van advies aan mensen met een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een aandoening is het onderscheid tussen een gevraagd en een ongevraagd advies van belang. Het geven van advies-op-verzoek kan getuigen van goed hulpverlenerschap.
5. De belangrijkste bezwaren tegen het geven van ongevraagd advies aan mensen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een bepaalde afwijking of aandoening zijn dat dit een bedreiging kan zijn voor hun keuzevrijheid, en dat weldenkende mensen in belangrijke mate van mening kunnen verschillen over de grens tussen verantwoorde en onverantwoorde risico's voor het nageslacht. Tegen deze achtergrond dient te worden vastgehouden aan het uitgangspunt dat ongevraagde advisering ongewenst is. Een categorische afwijzing van ongevraagde advisering in de context van 'reproductive counseling' is echter moeilijk te verdedigen. Gezien de bezwaren tegen directiviteit is het ongevraagd geven van advies echter niet alleen slechts in uitzonderlijke situaties aanvaardbaar, maar bovendien slechts onder bepaalde voorwaarden.
6. De mogelijkheid tot primaire en/of secundaire preventie, gericht op het behoud van de gezondheid van de foetus respectievelijk de verbetering van de prognose voor het toekomstige kind, kan gevolgen hebben voor de taak en attitude van de arts. De rechtmatigheid van ongevraagde adviezen aan deze zwangere vrouw (en haar partner) wat betreft primaire en secundaire preventie neemt toe naarmate de mogelijke gezondheidswinst voor het toekomstige kind groter is en de belasting en risico's van de betreffende maatregelen voor de zwangere vrouw kleiner zijn.
7. Erfelijkheidsvoorlichting in verband met predictief genetisch onderzoek naar ziekten waarvoor preventie of behandeling mogelijk is zal meer het karakter hebben van een op 'de genetische maat' van het individu toegesneden gezondheidsvoorlichting en -opvoeding.
8. Met betrekking tot voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen is niet respect voor 'parental autonomy' of niet-directiviteit jegens de ouders de dominante ethische norm, maar het belang van het kind.
9. De legitimiteit van een directieve opstelling jegens de hulpvrager met betrekking tot het (laten) inlichten van verwanten over mogelijke genetische risico's is recht evenredig aan het belang van verwanten bij het vernemen van de betreffende informatie.

Dit hoofdstuk is een bewerking van een deel van (niet-gepubliceerd) onderzoek dat werd verricht in het kader van het NWO prioriteitenprogramma 'Human Genome Analysis' (1996). Het onderzoek werd mede gesubsidieerd door het ministerie van VWS. Het betreffende deel lag ook ten grondslag aan het concept dat ik schreef voor het rapport 'Artsen en Genen' van de KNMG-commissie Medische Ethiek (1997).

Noten

1. Voor de goede orde wijs ik er op dat deze beschouwing zich met betrekking tot counseling rond de voortplanting beperkt tot genetic counseling van vruchtbare paren. Voor de counseling van onvruchtbare (of subfertiele) paren die opteren voor medisch-geassisteerde voortplanting gelden tot op zekere hoogte andere normen, in zoverre de 'voortplantingsdokter' een eigen verantwoordelijkheid heeft om rekening te houden met de belangen van het kind dat eventueel mede door de eigen professionele hulpverlening wordt verwekt. Zie hiervoor de voorgaande hoofdstukken. Zo ook: British Medical Association. Human Genetics. Choice and responsibility. Oxford University Press, 1998.
2. Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie. 's-Gravenhage, 1989; Council of Europe. Recommendation No R(92) 3 of the Committee of Ministers to member states on genetic testing and screening for health care purposes. International Journal of Bioethics 1992;3:255-257; Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, eds., Assessing genetic risks. Implications for health and social policy. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
3. Kessler S. Psychological aspects of genetic counseling. VII. Thoughts on directiveness. Journal of Genetic Counseling 1992;1:9-17.
4. Kessler S. Genetic counseling is directive? Look again. American Journal of Human Genetics 1997;61:466-467.
5. Clarke A. Is non-directive genetic counselling possible? Lancet 1991;338:998-1001.
6. Arras JD. AIDS and reproductive decisions: having children in fear and trembling. The Milbank Quarterly 1990;68:353-382.
7. Zie bijvoorbeeld: President's Commission. Screening and counseling for genetic conditions. The ethical, social, and legal implications of genetic screening, counseling, and education programs. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office, 1993.
8. Zie: Weingart P, Kroll J, Bayertz K. Rasse, Blut und Gene. Geschichte der Eugenik und Rassenhygiene in Deutschland. Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag, 1988.
9. Wertz D. Lessons from an international survey of medical geneticists. In: Sram RJ, Bulzyzhnev V, Prilipko L, Christen Y, eds., Ethical issues of molecular genetics in psychiatry. Berlin: Springer Verlag, 1991, 61-86.
10. Aldus bijvoorbeeld: Bosk CL. The workplace ideology of genetic counselors. In: Bartels DM, LeRoy BS, Caplan AL, eds., Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling. New York: Aldine de Gruyter, 1993, 25-38.
11. Duster T. Backdoor to eugenics. New York/London: Routledge, 1990.
12. Cfr Wolff G. Die ethischen Konflikte durch die humangenetische Diagnostik. Ethik in der Medizin 1989;1:184-194.
13. Clarke, a.w.
14. Ik memoreer hier de eertijds fel bekritiseerde 'Nota preventie aangeboren afwijkingen'. Nota van de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Rijswijk, 1987. Zie: Wert G de, Engel G. Erfelijkheidsvoorlichting als instrument van bevolkingseugenetica? Medisch Contact 1988;43:843-845.
15. Gervais KG. Objectivity, value neutrality, and nondirectiveness in genetic counseling. In: Bartels DM, et al. eds., 119-130 (zie noot 10).

16. Andrews, et al., a.w.
17. Arnos KS, Cunningham M, Israel J, Marazita ML. Innovative approach to genetic counseling services for the deaf population. *American Journal of Medical Genetics* 1992;44:345-351.
18. Andrews, et al., a.w.
19. Zo bijvoorbeeld: Clarke JTR. Professional norms in the practice of medical genetics. *Health Law Journal* 1995;3:131-152.
20. Zie voor een lezenswaardige beschouwing over de verschillende modellen van de arts-patiënt relatie: Emanuel BJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *Journal of the American Medical Association* 1992;267:2221-2226.
21. Ibid.
22. Zie hiervoor: Katz J. *The silent world of doctor and patient*. New York: Free Press, 1984.
23. Arras, a.w.
24. Gervais, a.w. Een dergelijk compromis werd (impliciet) in ons land bepleit door de commissie 'Ethiek van de genetic counseling' van de Gezondheidsraad. Immers, nadat deze commissie het belang van in vrijheid genomen keuzen heeft onderstreept, merkt zij op dat de adviesgever de adviesvrager wel 'de consequenties van de te nemen beslissing, zowel voor zichzelf als voor anderen en voor de maatschappij in het algemeen, op zeer duidelijke wijze mag voorhouden.' (Zie: Gezondheidsraad, *Ethiek van de erfelijkheidsadviesing (Genetic counseling)*. 's-Gravenhage, 1980.) De toonzetting wekt overigens de indruk dat deze commissie geen rationele overreding bepleit, maar 'mores leren'. Na de afronding van dit hoofdstuk verscheen het proefschrift van I. Bolt, getiteld: *Goede raad. Over autonomie en goede redenen in de praktijk van de genetische counseling*. (Amsterdam, 1997) Het door haar voorgestane model van 'inclusieve rationaliteit' laat, als ik het goed begrijp, ruimte voor 'moral education' in de door Arras (en Gervais) bedoelde vorm.
25. Zie voor de theorie van de 'second order desires': Frankfurt H. Freedom of the will and the concept of a person. *Journal of Philosophy* 1971;68:5-20.
26. Yarborough M, Scott JA, Dixon LK. The role of beneficence in clinical genetics: non-directive counseling reconsidered. *Theoretical Medicine* 1989;10:139-149.26.
27. Gezondheidsraad, a.w. (noot 2).
28. Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en de Zorgverzekeraars Nederland. *Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Indicaties en machtigingen*. 1995. Als het onderzoek wordt verricht op een van de overeengekomen medische indicaties worden de kosten vergoed door de verzekeraars. Hoewel deze overeenkomst primair de financiering betreft, weerspiegelt zij ook een bepaalde beroepsethiek, met name ook met betrekking tot het object van prenatale diagnostiek. De klinisch-geneticus Leschot stelt in een toelichting dat het in ons land, voor zover bekend, niet mogelijk is om tegen betaling, zonder valide indicatie, prenatale diagnostiek te laten verrichten bij een van de betreffende klinisch-genetische centra. Zie: Leschot N. *Organisatie en beleid van prenatale diagnostiek in Nederland*. In: Brandenburg H, red., *Prenatale diagnostiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997, 121-133.
29. Zie: Clark RD, Fletcher J.C., Petersen G. Conceiving a fetus for bone marrow donation: an ethical problem in prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 1989;9:329-334.
30. Zie bijvoorbeeld: Murphy TF. Abortion and the ethics of genetic sexual orientation research. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 1995;4:340-350.

31. Zie hiervoor: Tweede Kamer. Vergaderjaar 1987-1988. Aanhangsel, 585.
32. Council of Europe, a.w. Zo ook: British Medical Association, a.w.
33. Zie ook: Clark SL, Devore GR. Prenatal diagnosis for couples who would not consider abortion. *Obstetrics and Gynecology* 1989;73:1035-1037.
34. Op dit punt bestaat er een spanning tussen de aanbevelingen van het hoofdbestuur van de KNMG enerzijds en het rapport 'Artsen en Genen' van de KNMG-commissie Medische Ethiek (waarop die aanbevelingen gebaseerd zijn) anderzijds. De aanbeveling van het hoofdbestuur luidt: 'Er moet sprake zijn van een onvoorwaardelijke toegang tot prenatale diagnostiek ongeacht de opvattingen van de vrouw aangaande abortus.' (Artsen en Genen. Aanbevelingen inzake genetika van het hoofdbestuur van de KNMG voor de Algemene Ledenvergadering. Medisch Contact 1998;53:551-555.) De KNMG-commissie noemt echter expliciet uitzonderingen op deze regel. (Artsen en Genen. Het gebruik van genetische kennis in de medische praktijk. Niet-gepubliceerde achtergrondstudie, op aanvraag verkrijgbaar bij de KNMG.)
35. Zie hiervoor: Wert G de. Prenatale diagnostiek en selectieve abortus. Enkele ethische overwegingen. In: Have H ten, et al., red., *Ethiek en recht in de gezondheidszorg*. Deventer: Kluwer 1990, XVI, 121-153; Bloch M, Hayden MR. Predictive testing for Huntington disease in childhood: Challenges and implications. *American Journal of Human Genetics* 1990;46:1-4; Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Prenatale diagnostiek: De grenzen verkend. 1993; LeRoy BS. When theory meets practice: challenges to the field of genetic counseling. In: Bartels et al., a.w., 39-54.
36. Gezondheidsraad, a.w. Gevers stelt dat het onjuist is een dergelijke voorwaarde te stellen bij de toegang tot prenatale diagnostiek van de ziekte van Huntington ('nog afgezien van het feit, dat een abortus nimmer is af te dwingen'). Hij geeft geen enkel op deze specifieke casuïstiek toegesneden argument voor zijn stellingname. Volgens Gevers constateerde de genoemde commissie van de Gezondheidsraad terecht dat hier sprake is van een 'onoplosbaar conflict' tussen het belang van de ouders bij informatie en het belang van het toekomstige kind bij 'niet weten'. Maar hoe kan hij dan tegelijk oordelen dat de bedoelde toegangsvoorwaarde 'onjuist' is? Dit oordeel impliceert toch, dat het conflict (naar de mening van Gevers) oplosbaar is - concreet: dat er doorslaggevende argumenten zijn om het belang van de ouders zwaarder te laten wegen dan het recht van het toekomstige kind? Welke deze argumenten (zouden) zijn, blijft onduidelijk. Zie: Gevers JKM. Voorspellend medisch onderzoek. Rechtsbescherming. Preadvies uitgebracht ten behoeve van de jaarvergadering van de Vereniging voor Gezondheidsrecht, 19 april 1996.
37. Adam S, Wiggins S, Whyte P, et al. Five years study of prenatal testing for Huntington's disease: demand, attitudes, and psychological assessment. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:549-556.
38. Arras, a.w.
39. Royal Commission on New Reproductive Technologies. Proceed with care. Volume 2. Ottawa, 1993, 862-865.
40. Wellicht ten overvloede wijs ik er op dat deze - voornamelijk hypothetische - casuïstiek van een heel andere orde is dan de problematiek van de 'voorwaardelijke toegang' zoals die in het genoemde kamerdebat aan de orde is geweest; het gaat hier immers niet om de vraag of prenatale diagnostiek mag worden 'belast met de vraag of bij de ouders de bereidheid bestaat tot een abortus provocatus in geval van een vastgestelde afwijking' - het gaat om de vraag of prenatale diagnostiek mag worden belast met de vraag of bij de ouders het voornemen bestaat alleen de zwangerschap van een 'aangedaan' kind uit te dragen.
41. Arnos et al., a.w.
42. Zie bijvoorbeeld: Coucke P, Camp G van, Djoyodiharjo B, et al. Linkage of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosome 1 in two families. *New England Journal of Medicine* 1994;331:425-431; Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998;351:394-398; Kalatzis V, Petit C. The fundamental and medical

impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Human Molecular Genetics* 1998;7:1589-1597.

43. Nance WE. Parables. In: Bartels et al. (eds.), a.w., 89-94. Overigens zou waarschijnlijk ook een eventuele prenatale diagnostiek met de bedoeling een foetus met de aanleg voor doofheid te laten aborteren tot felle discussies leiden, vergelijkbaar met de eerder genoemde casus over erfelijke blindheid.

44. Wertz DC. Professional perspectives: a survey of Canadian providers. *Health Law Journal* 1995;3:59-130.

45. Nance, a.w. Hij benadrukt dat onder leden van de 'deaf community' verschillend wordt gedacht over het gepaste gebruik van genetische technologie, en vervolgt: 'We now know from the varied success of previous genetic screening programs how critically important it is to consider the cultural values of the target population, and it is clear that any program that attempts to provide genetic services for the deaf will have to take these two divergent value systems into account.'

46. Green RM. Parental autonomy and the obligation not to harm one's child genetically. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 1997;25:5-15. Zie ook: Holm S. Ethical issues in pre-implantation diagnosis. In: Harris J, Holm S, eds., *The future of human reproduction. Ethics, Choice, and Regulation*. Oxford: Clarendon Press, 1998, 176-190.

47. Misschien maakt een gedachtenexperiment mijn punt nog het beste duidelijk: als doofheid geen handicap is, wat zou er dan tegen zijn als dove ouders, vanwege hun voorkeur voor een doof kind, een 'horend' kind na de geboorte doof zouden maken? De weerzin die dit oproept heeft te maken met het feit dat doofheid wel degelijk een handicap is, en doof maken dus een (ernstige) verminking. Van belang zijn uiteraard ook de psychosociale problemen waarmee dove kinderen kampen. Onlangs verscheen hierover: Theo van Eldik. Psychische problemen, gezinsbelasting en meegemaakte stress bij dove kinderen. Erasmus Universiteit Rotterdam, 1999 (proefschrift). Dit onderzoek suggereert dat ongeveer 40% van de dove kinderen tussen de vier en achttien jaar in ons land aanzienlijke emotionele en gedragsproblemen heeft. Waar meer gezinsbelasting wordt ervaren, is sprake van meer emotionele en gedragsproblemen. De overgrote meerderheid van de onderzochte kinderen had echter horende ouders. Het zou mijns inziens interessant zijn vergelijkbaar onderzoek te doen onder dove kinderen van dove ouders.

48. Zie: Chadwick R, Ngweni C. The development of a normative standard in counselling for genetic disease: ethics and law. *The Journal of Social Welfare and Family Law* 1991;276-295.

49. Persbericht. Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (NVOG) en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), 12 okt.1995.

50. Andrews et al., a.w.; Royal Commission, a.w.

51. Vereniging, a.w.

52. Brock DW. The ideal of shared decision making between physicians and patients. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1991;1:28-47.

53. Ontleend aan: Wert G de, Wachter M de. Mag ik uw genenpaspoort? Ethische aspecten van drager-schapsonderzoek bij de voortplanting. Baarn: Ambo, 1990.

54. Karp LE. The terrible question. *American Journal of Medical Genetics* 1983;14:1-4.

55. Zie bijvoorbeeld: Shiloh S. Decision-making in the context of genetic risk. In: Marteau T, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 82-103. Bernhardt besluit haar recente beschouwing als volgt: 'It is likely that the goals of genetic counseling vary according to individual client needs and should be established as each session begins. From the client's point of view, the goal might involve soliciting the counselor's

expert opinion. Perhaps we need to accept that there are times when directiveness is permissible or possibly positive and elucidate better ways to make our services more responsive to our client's needs.' Zie: Bernhardt BA. Empirical evidence that genetic counseling is directive: where do we go from here? *American Journal of Human Genetics* 1997;60:17-20.

56. Zie bijvoorbeeld: Wert de, Wachter de, a.w.; Emanuel, Emanuel, a.w.; Beaufort ID de. Individuele autonomie, paternalisme en maatschappelijke verantwoordelijkheid. Enkele kanttekeningen bij het rapport Erfelijkheid, Wetenschap en Maatschappij. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht, jan. 1991;2-17.

57. Frets PG, Verhage F, Niermeijer MF. Weerstand tegen erfelijkheidsadvies. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1988;132:12-17.

58. Onbekend is in welke mate de financieel-economische rechtvaardiging van directief counselen binnen de betrokken beroepsgroepen in ons land wordt gesteund. Even opmerkelijk als zorgwekkend is dat 13% van de Britse obstetrici de opvatting onderschrijft dat vrouwen die geen gebruik maken van prenatale diagnostiek niet mogen verwachten dat de behandeling van en zorg voor een eventueel gehandicapt kind uit collectieve middelen wordt gefinancierd. Zie: Green J. Obstetricians' views on prenatal diagnosis and termination of pregnancy: 1980 compared with 1993. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;102:228-232.

59. Chadwick, a.w.

60. De twijfel aan de wenselijkheid van directiviteit komt niet alleen voort uit het gegeven dat (als het om genetische risico's voor het nageslacht gaat) niemand de wijsheid in pacht heeft, maar hangt ook samen met het gegeven dat soms door artsen morele standpunten worden ingenomen die de toets van de kritiek niet kunnen doorstaan. Een bizar voorbeeld is de opvatting van Bachmann over de morele verantwoordelijkheid van een vrouw met een hoog (herhalings-) risico op het krijgen van een kind met PKU. (Bachmann C. Pränatale Diagnostik. In: Baumann-Hölzle R, Bondolfi A, Ruh H, Hrsg., Genetische Testmöglichkeiten. Ethische und rechtliche Fragen. Frankfurt/New York: Campus Verlag, 1990, 9-20.) In zijn stellingname staat de beslissingsproblematiek inzake de voortplanting van het toekomstige kind centraal, met name van de eventuele dochter met PKU. Bachmann stelt dat, óók indien de toekomstige dochter zich (voor en tijdens de zwangerschap) strikt aan het dieet zal houden, haar eigen kinderen in de meerderheid van de gevallen behept zullen zijn met microcefalie en andere misvormingen. Het zou (aldus nog steeds Bachman) niet fair zijn als ouders met een kind met PKU bij een volgende zwangerschap af zouden zien van prenatale diagnostiek en een abortus van een vrouwelijke foetus met PKU, immers: 'Sie würden einer zukünftigen - zwar optimal behandelten - phenylketonurischen Tochter zumuten, auf Kinder verzichten zu müssen, während sie für sich das Recht auf Fortpflanzung in Anspruch nehmen.' Deze casus is om minstens twee redenen onthutsend. Ten eerste maakt hij duidelijk dat artsen op grond van onjuiste medische inzichten kunnen komen tot een volstrekt verkeerde inschatting van de risico's voor het nageslacht; 'PKU-moeders' die zich strikt aan het dieet houden kunnen de genoemde misvormingen zeer effectief voorkómen. En in de tweede plaats: Het aanpraten van een morele plicht om een vrouwelijke foetus met PKU te laten aborteren, om zodoende dochters de problematiek van het 'PKU-moederschap' te besparen, is niet te verdedigen.

61. Gezondheidsraad, a.w. (noot 24).

62. Leenen HJJ. Handboek Gezondheidsrecht. Deel 1. Rechten van mensen in de gezondheidszorg. (derde druk) Alphen aan den Rijn: Samsom HD Tjeenk Willink, 1994.

63. Met deze uitzondering kom ik dicht in de buurt van Kuitert, die stelt dat de voorlichter er niet om heen kan ook nog adviseur te zijn als de te verwachten aandoening dermate verstrekkend is dat zij tot een ondraaglijke belasting voor het kind zal leiden. Overigens heeft Kuitert het, als ik het goed begrijp, over situatie waarin na prenatale diagnostiek een ernstige afwijking wordt aangetroffen. Zie: Kuitert HM. Het probleem van de voorlichter: de vertrouwelijkheid van de gegevens en goede raad. In: Id., Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen. Baarn: Ten Have, 1989:177-185.

64. De Wert, De Wachter, a.w.

65. Hoedemackers RHMV. Over de kwaliteit van ongeboren leven. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1995;5,nr.2:38-42.
66. Wertz, a.w. (noot 44).
67. Marteau Th, Drake H, Bobrow M. Counselling following diagnosis of a fetal abnormality: the differing approaches of obstetricians, clinical geneticists, and genetic nurses. *Journal of Medical Genetics* 1994;31:864-876.
68. Holtzman NA. Primary care physicians as providers of frontline genetic services. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1993;8(Suppl 1):213-219.
69. Smit DJ de, Menko FH, Vugt JMG van, Buist FCD, Faber SGPh, Venneman W. Voorlichting aan zwangeren over erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg* 1992;70:411-417.
70. Sinds enige tijd vindt discussie plaats over de vraag of het wenselijk is foliumzuur aan de voeding toe te voegen. Zie bijvoorbeeld: Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-1669.
71. Zie hiervoor: Gezondheidsraad. Het ongeboren kind als patiënt. 's-Gravenhage, 1990; Kanhai HHH. Zorg niet te schaden. RU Leiden, 1997 (oratie).
72. Illy KE, Oosterwijk JC, Christiaens GCML, Wit JM. Dragerschapsonderzoek, prenatale diagnostiek en behandeling bij het androgenitaal syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1992;136:2411-2414.
73. Zie bijvoorbeeld: Robertson JA, Schulman JD. Pregnancy and prenatal harm to offspring: the case of mothers with PKU. *Hastings Center Report*, August 1987, 23-32; Beaufort ID de. Heeft de ongeborene recht op behandeling? In: Wert G de, Beaufort I de, red., *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991, 155-167.
74. Motulsky AG. Predictive genetic diagnosis. *American Journal of Human Genetics* 1994;55:603-605.
75. Zie ook: Biesecker BB. Future directions in genetic counseling: practical and ethical considerations. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1998;8:145-160.
76. Knoppers B. Professional norms: Towards a Canadian consensus? *Health Law Journal* 1995;3:1-18.
77. Twiss SB. Ethical issues in genetic screening. Models of responsibility. In: Bergsma D, ed., *Ethical, Social and Legal Dimensions of Screening for Human Genetic Disease*. March of Dimes, 1974.
78. Arras, a.w. De British Medical Association (BMA) houdt in haar recente rapport uitdrukkelijk vast aan de regel van niet-directiviteit, 'except in rare situations such as PKU testing or where individuals make clear that they want more and different assistance in coming to a decision...'. (British Medical Association, a.w.) De BMA vergeet dat 'PKU testing' veruit de meest voorkomende vorm van genetisch onderzoek is, namelijk in het kader van neonatale screening (zie hoofdstuk 8). Wat betreft de tweede uitzondering lijkt de BMA vooral te denken aan mensen die vragen om advies in verband met (een ongunstige uitslag van) predictief genetisch onderzoek naar later in het leven optredende ziekten, zoals erfelijke borstkanker. Zoals gezegd, kan m.i. in de context van predictief genetisch onderzoek bij (jong-)volwassenen ook ongevraagd advies verantwoord kan zijn, namelijk als er goede preventieve en/of behandelingsopties zijn.

7 PREDICTIEF GENETISCH TESTEN: ERFELIJKE BORSTKANKER ALS CASUS

7.1 Inleiding

De kennis over de relatie tussen kanker en genetica neemt zo sterk toe dat een nieuw vakgebied is ontstaan: 'de medische genetica van kanker'.¹ Hoewel er op dit gebied vooralsnog meer vragen dan antwoorden zijn, zijn de bevindingen regelmatig al van belang voor de kliniek. Zo is in een aantal gevallen bij leden van families waarin een erfelijke vorm van kanker voorkomt presymptomatische DNA-diagnostiek van de aanleg voor de betreffende kanker mogelijk. Dit zal naar verwachting steeds vaker het geval zijn. Bovendien verwacht men dat genetisch onderzoek van tumorcellen steeds vaker hulp zal kunnen bieden bij de differentiaaldiagnose, en kan bijdragen aan een beter inzicht in het beloop van de ziekte en aan een betrouwbaarder prognose voor de individuele patiënt. Dit kan consequenties hebben voor het behandelingsplan.²

Dit hoofdstuk bevat een bijdrage aan de ethiek van presymptomatische diagnostiek van erfelijke tumoren, meer in het bijzonder erfelijke borst (en eierstok-) kanker. Normatieve vragen kunnen vanuit verschillende invalshoeken aan de orde komen. Denk bijvoorbeeld aan cultuurfilosofische vragen rond bijvoorbeeld 'geneticalisering', door Van Zwieten en Ten Have gedefinieerd als 'het proces waarbij steeds meer verschijnselen in het menselijk bestaan binnen de invloedssfeer van de genetica worden gebracht'.³ De invalshoek van dit hoofdstuk is klinisch-ethisch. De centrale vraagstelling luidt: is presymptomatische diagnostiek van erfelijke borstkanker moreel aanvaardbaar, en zo ja, onder welke voorwaarden? Hoe kan deze technologie op een verantwoorde wijze in de praktijk worden geïntegreerd/toegepast?

De ethische bezinning over presymptomatische diagnostiek van erfelijke (borst-)kanker hoeft niet te vertrekken vanaf punt nul. Ten eerste zijn aanbevelingen met betrekking tot predictief testen op dragerschap van het Li Fraumeni syndroom (LFS) gedaan door een Amerikaanse werkgroep onder leiding van Li.⁴ (Volgens deze werkgroep staat presymptomatische diagnostiek van LFS *model* voor predictief testen op andere typen erfelijke kanker). In ons land heeft de landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom enige tijd geleden gepubliceerd over dit voorspellend onderzoek naar LFS.⁵ Bovendien bestaan er al langer internationale richtlijnen voor *andere* vormen van presymptomatische DNA-diagnostiek, met name voor de ziekte van Huntington (HD)⁶.

In dit hoofdstuk wordt geïllustreerd dat ten aanzien van voorspellend genetisch onderzoek *moreel maatwerk* nodig is: voor onderzoek op dragerschap van ziekten waarvoor preventieve en/of therapeutische opties beschikbaar zijn, zullen deels andere richtlijnen moeten gelden dan voor predictief onderzoek naar ziekten waarvoor dat niet het geval is.

De indeling van dit hoofdstuk is als volgt. Eerst geef ik enige basale informatie over de medisch-genetische aspecten van erfelijke borstkanker (7.2). Vervolgens komen ethische overwegingen aan de orde (7.3). Concrete aandachtspunten worden gepresenteerd in het kader van een protocol. Dit gedeelte besluit met enkele opmerkingen over bevolkingsonderzoek op dragerschap van mutaties die predisponeren voor borstkanker.

De laatste paragraaf van dit hoofdstuk bevat een pleidooi voor integrale educatie wat betreft erfelijkheidsonderzoek (7.4).

7.2 Erfelijke borst- en eierstokkanker

Verreweg de meeste gevallen van borstkanker (en ovarium-) zijn niet erfelijk. In naar schatting 5-10% van de gevallen spelen erfelijke predisposities een centrale rol. Enige tijd geleden zijn enkele vaker voorkomende predisposities voor borst-(en eierstok-)kanker geïdentificeerd, namelijk mutaties in BRCA1 en -2. In de meeste families met erfelijke borst-/ovariumkanker hangt de aandoening samen met een mutatie in een van deze genen.

Het is echter nog onduidelijk in hoeveel families waarin alleen *borstkanker* bij *vrouwen* voorkomt (dus geen ovariumkanker, en geen borstkanker bij mannen) deze predisposities een rol spelen. Een recente studie van het 'Breast Cancer Linkage Consortium' suggereert dat de werkelijkheid complex is⁷: in families met zes of meer aangedane vrouwen hangt 81% van de gevallen van borstkanker samen met mutaties in BRCA1 of -2, en 19% met andere predisponerende genen. Echter in families met vier of vijf of gevallen van vrouwelijke borstkanker hangt borstkanker in 33% van de gevallen samen met mutaties in BRCA1 of -2, en in 67% met andere, deels onbekende, genen. Uitgaand van deze bevindingen schatten de onderzoekers dat het aandeel van mutaties in BRCA1 en -2 in families met *minder* dan vier gevallen van vrouwelijke borstkanker nog (aanmerkelijk) kleiner is. Zij concluderen dat andere genetische predisposities, die verantwoordelijk zijn voor een groot deel van de gevallen van familiale borstkanker, nog moeten worden geïdentificeerd. Dit vergt genetische research in betreffende families.

Erfelijke borst- en eierstokkanker is (althans voorzover gerelateerd aan BRCA1 en -2 mutaties) een voorbeeld van wat de Gezondheidsraad noemt 'monogene varianten van multifactoriële aandoeningen'⁸. Voor multifactoriële ziekten geldt dat het risico dat een predispositie tot de ziekte leidt zeer verschillend is. Soms is het risico voor de drager slechts gering verhoogd; soms echter bestaan er bij doorgaans multifactorieel bepaalde ziekten genetische risicofactoren die zo overheersend zijn dat er binnen bepaalde families sprake kan zijn van een vrijwel dominant Mendeliaans overervingspatroon.

Dragsters van een mutatie in BRCA1 of -2 hebben een risico van 60-85% hebben om

voor het zeventigste levensjaar borstkanker te krijgen, de helft reeds voor het vijftigste levensjaar.⁹ Wat betreft de kans op ovariumkanker noemen de eerste schattingen risicopercents van 25-85%. Mannelijke dragers van een gemuteerd BRCA1-gen hebben mogelijk een licht verhoogd risico op prostaatkanker. Draagsters van een BRCA2-mutatie hebben een matig verhoogd risico op eierstokkanker. Mannelijke dragers van deze mutatie hebben een kans op borstkanker van ongeveer 6%. Bij de interpretatie van deze risicoschattingen is voorzichtigheid geboden. Deze schattingen hebben betrekking op de eerste families die betrokken zijn bij onderzoek naar borst- en eierstokkankergenen. Onder andere omdat deze families voldoen aan strikte selectie-criteria (sterke aanwijzingen voor een vrijwel autosomaal dominant erfelijkheidspatroon) is de penetrantie van BRCA-mutaties in deze geselecteerde, 'zwaar belaste' families mogelijk hoger dan in andere families, en is het risico van draagsters op het krijgen van kanker in een aantal gevallen wellicht lager dan eerder geschat - zij het nog steeds (sterk) verhoogd.

Medio 1997 waren al meer dan 200 verschillende mutaties aangetoond in de BRCA-genen, waarvan 60-80 in Nederland.¹⁰ Momenteel is onduidelijk of bepaalde mutaties in BRCA1 en -2 een hogere penetrantie hebben dan andere. In de klinische genetische centra en de supraregionale kankercentra zijn inmiddels meer dan 1000 families met een erfelijke belasting voor borst- en ovariumkanker bekend. Mutaties in BRCA 1 en-2 komen ook buiten deze families voor. Schattingen van de frequentie van deze mutaties in de Nederlandse bevolking variëren van een op de 200 tot 1000.¹¹

Borstkanker kan zich ook voordoen binnen enkele (zeer) zeldzame tumorsyndromen. Een voorbeeld is het Li Fraumeni syndroom (LFS).¹² Voorzover bekend komt LFS in Nederland in twintig tot dertig families voor. LFS heeft een autosomaal dominant overervingspatroon, en wordt gekenmerkt door het feit dat al op jonge leeftijd uiteenlopende vormen van kanker kunnen ontstaan, met name sarcoom (weke-delen sarcoom, osteosarcoom), borstkanker, hersentumoren, leukemie, en bijnierschorscarcinoom. Bij minstens 50% van klassieke LFS-families is een zogenaamde p53 kiembaanmutatie aantoonbaar. Deze mutaties worden ook aangetroffen buiten de klassieke LFS-families. Dit betekent dat predictief testen op p53 kiembaanmutaties vaker aan de orde kan komen dan alleen na een diagnose van het klassieke LFS.

7.3 Ethische overwegingen

7.3.1 Een preliminaire vraag

De preliminaire vraag luidt: is presymptomatische DNA-diagnostiek van dragerschap van later in het leven optredende ziekten eigenlijk wel aanvaardbaar? En zo ja, geldt dit dan

ook wanneer er voor de drager niet of nauwelijks mogelijkheden zijn tot primaire en/of secundaire preventie?

Met betrekking tot de preventieve opties voor draagsters van mutaties in BRCA1 of -2 het volgende.¹³ Een aantal onderzoekers is voorzichtig optimistisch over de preventieve waarde van periodiek medisch onderzoek, gericht op een tijdige detectie en behandeling, en van profylactische chirurgie. Het is echter nog onvoldoende duidelijk in welke mate periodiek onderzoek inderdaad bijdraagt aan een reductie van de mortaliteit ten gevolge van borst- en eierstokkanker. Mammografie is immers niet altijd betrouwbaar, vooral niet bij jonge vrouwen. Periodiek onderzoek van draagsters leidt wel tot frequenter vaststellen van vroegere stadia van borstkanker, maar is zeker niet waterdicht: onderzoekers in ons land schatten dat draagsters desondanks nog circa 20% kans hebben om aan borstkanker te overlijden.¹⁴ Bovendien is niet bekend welke de risico's zijn van een regelmatige blootstelling aan röntgenstraling voor mammografie vanaf jeugdige leeftijd. Ook de mogelijkheden om ovariumkanker in een vroeg stadium te ontdekken zijn vooralsnog beperkt.

Over de preventieve waarde van profylactische mastectomie en - oophorectomie zal pas over jaren volledige duidelijkheid ontstaan. Een punt van zorg met betrekking tot profylactische mastectomie is, behalve de psychische belasting van de ingreep, dat het moeilijk is *alle* borstweefsel te verwijderen; ook indien slechts enkele cellen achterblijven, hebben de draagsters wellicht nog steeds een verhoogd risico op het krijgen van borstkanker. Enig optimisme blijkt gerechtvaardigd; volgens een recente publicatie verkleint preventieve borstamputatie bij vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker de incidentie van borstkanker en de kans om aan borstkanker te overlijden met minstens 90%.¹⁵ Nader onderzoek moet uitwijzen of dit geen overschatting is van de effectiviteit van de operatie bij draagsters van mutaties in BRCA. Na eierstokverwijdering blijft er een kans van enkele procenten op een vorm van buikvlieskanker.

Onduidelijk is vooralsnog ook de preventieve waarde van experimentele chemotherapie (met bijvoorbeeld tamoxifen) voor draagsters. Tamoxifen verlaagt volgens een Amerikaans onderzoek de incidentie van borstkanker onder vrouwen met een verhoogd risico met ongeveer 45%. Er resteert echter een aantal belangrijke vragen, bijvoorbeeld of er een aanvaardbare balans is tussen het preventieve voordeel en de mogelijke gezondheidsrisico's van (met name zeer langdurig gebruik) dergelijke middelen.¹⁶

Opmerkelijk is het optimisme van de groep van Li met betrekking tot de mogelijkheden tot preventie (en therapie) voor dragers van het LFS.¹⁷ Zij benadrukken dat LFS wat dit betreft verschilt van HD. Wat betreft *primaire* preventie worden drie opties genoemd: experimentele chemopreventie (bijvoorbeeld met tamoxifen), prophylactische mastectomie, en het vermijden van blootstelling aan carcinogenen (bijvoorbeeld niet roken). Daarnaast wijzen zij op de mogelijkheid van *secundaire* preventie middels periodiek medisch onderzoek en vroegtijdige interventie. Optimisme ten aanzien van de preventieve opties voor dragers van p53 kiembaanmutaties is vooralsnog misplaatst. Van al de

genoemde mogelijkheden tot primaire preventie is de preventieve waarde onzeker. Bovendien is bij voorbaat duidelijk dat dragsters die besluiten tot profylactische mastectomie (of eventueel deelname aan experimentele chemotherapie met het oog op de preventie van borstkanker) nog steeds een hoog risico hebben op het krijgen van een *andere* vorm van kanker. Gezien het brede spectrum van tumoren bij het LFS, en de variabele leeftijd waarop het LFS zich manifesteert, bestaat sterke twijfel aan de mogelijkheid van secundaire preventie.

Het duidelijkste voordeel van presymptomatisch onderzoek naar dragerschap van het LFS is geruststelling voor mensen die geen drager blijken te zijn. Dragsters kunnen eventueel voorkomen dat zij de mutatie aan het nageslacht doorgeven, bijvoorbeeld door af te zien van 'genetisch-eigen' kinderen.

Is presymptomatische DNA-diagnostiek wel aanvaardbaar als de mogelijkheid van gezondheidswinst voor dragers zeer onzeker is (zoals bij dragers van het LFS) of geheel ontbreekt (zoals voor dragers van bijvoorbeeld HD), en kennis omtrent dragerschap de betrokkenen ernstige schade kan berokkenen? Zouden artsen niet goede nota moeten nemen van Schiller, die in 'Kassandra' dicht:

'Frommt's den Schleier aufzuheben

Wo das nahe Schicksal droht?

Nur der Irrtum ist das Leben,

und das Wissen ist der Tod'.

Aan de orde is hier het medisch-ethische vraagstuk van het *paternalisme*: (wanneer) mag een arts, met een beroep op het belang van de cliënt, weigeren diens vraag om de test te honoreren? Sinds een aantal jaren is er sprake van een *wending* in de discussie over 'de ethiek van het paternalisme'. Er wordt een sterke nadruk gelegd op (respect voor) de autonomie van de hulpvrager: wat voor iemand waardevol is, hoe de afweging van de voor- en nadelen van een medisch (genetisch) onderzoek of een medische ingreep uitvalt, is in belangrijke mate een persoonlijke zaak. De arts mag daarover in beginsel niet plaatsvervangend oordelen. Dit standpunt staat haaks op het concept-standpunt over predictieve geneeskunde van de World Medical Association (WMA). De WMA beveelt onder andere aan 'that this type of diagnosis for a predicted condition be performed only when a therapeutic or prophylactic remedy is available or when an estimate of the risk of transmission can assist parents in making reproductive decisions'.¹⁸ Anders gezegd: als de aanvrager van een predictieve test daarmee geen gezondheidswinst kan boeken en geen kindervens heeft (of eventuele keuzen inzake de voortplanting niet wil laten beïnvloeden door de uitslag van de betreffende test), dan dient het voorspellend onderzoek achterwege te blijven. Reden voor dit standpunt is het beginsel van 'niet schaden'.

Dit standpunt is te restrictief. Het gaat er aan voorbij dat mensen - óók als zij geen kinderen willen en óók als er geen gezondheidswinst voor henzelf te behalen valt - goede redenen kunnen hebben om zich te laten testen op dragerschap van een later in het leven optredende ziekte. Zo kunnen zij de uitslag van het onderzoek betrekken bij het maken

van een levensplan. Bovendien miskent de WMA dat voor een aantal personen 'at risk' juist de onzekerheid ('ben ik wel of geen drager?') ondraaglijk is. Een vrouw met een risico van 50% op dragerschap van HD sprak veelzeggend van 'a yo-yo-type of existence'.¹⁹ De test kan zo juist bijdragen aan het welbevinden van de betrokkenen.

Los van dit principiële 'pro choice'-uitgangspunt, blijkt uit de ervaring die inmiddels is opgedaan met voorspellende DNA-diagnostiek van HD, dat degenen die vernemen dat zij drager zijn deze wetenschap meestal kunnen integreren in hun bestaan.²⁰ Het bange vermoeden, dat mensen die (desgewenst) vernemen dat zij later de ziekte van Huntington zullen krijgen, terecht komen in een ernstige depressie of zelfs de hand aan zich zelf slaan, is gelukkig niet bewaarheid. Bij de interpretatie van deze bevindingen is overigens enige voorzichtigheid geboden. Ten eerste hangen zij mogelijk samen met de intensieve counseling voorafgaand aan en na de test. Men mag de bevindingen van predictieve testen die zijn verricht in een setting waarin een optimale begeleiding van de aanvragers centraal staat niet extrapoleren naar test-situaties waarin niet is voorzien in adequate begeleiding en psychosociale ondersteuning. Bovendien is er waarschijnlijk sprake van een zekere *zelf-selectie*: mensen die een eventuele ongunstige uitslag niet aankunnen, zullen waarschijnlijk eerder afzien van de test.²¹ En ten derde zijn de bevindingen gebaseerd op betrekkelijk kortlopende 'follow up' studies. Langduriger onderzoek is vereist om te bezien of de gunstige bevindingen blijvend zijn.

De conclusie luidt dat het geheel of nagenoeg ontbreken van effectieve mogelijkheden tot primaire en/of secundaire preventie onvoldoende reden vormt om presymptomatische DNA-diagnostiek als onverantwoord van de hand te wijzen. Dit betekent dat ook voorspellend onderzoek naar 'late onset' ziekten met een sombere prognose (zoals het LFS en HD) verantwoord kan zijn.

Het is van belang om voor presymptomatische DNA-diagnostiek een *protocol* te hanteren of te ontwikkelen, een samenhangend geheel van procedurele en materiële bepalingen ('standard of good practice'). Bovendien kan deze diagnostiek slechts verantwoord plaatsvinden in de context van een *research*programma, waarin de (vermeende) risico's en voordelen systematisch kunnen worden geëvalueerd.

7.3.2 Protocol

Het onderstaande biedt een aanzet voor een dergelijk protocol. Het bevat (becommentarierde) aanbevelingen met betrekking tot achtereenvolgens:

- A) de insluitings- en uitsluitingscriteria;
- B) de voorbereiding op de test;
- C) het mededelen van de uitslag van de test;
- D) de follow up en preventieve interventies.

De structuur van dit protocol (het 'vierluik') is universeel toepasbaar, voor alle vormen

van voorspellend genetisch onderzoek. De concrete aanbevelingen zullen variëren, al naar gelang de beginleeftijd en de ernst van de betreffende ziekte (en het al dan niet aanwezig zijn van preventieve opties).

A. insluitings- en uitsluitingscriteria

A.1 presymptomatische test (*postnataal*)

1. Bij een aangedane bloedverwant is een van de betreffende mutaties gevonden.

Er is een sterke consensus dat voorafgaand aan presymptomatische diagnostiek genetisch onderzoek moet plaatsvinden bij een of meer patiënten in de betreffende familie.²² Als deze een van de betreffende gen-mutaties draagt (dragen), kan vervolgens bij gezonde bloedverwanten gericht worden gezocht naar deze specifieke mutatie. Dit inclusie criterium moet met enige flexibiliteit worden gehanteerd, bijvoorbeeld wanneer de aangedane verwanten allen zijn overleden.

Hoewel de ethische discussie over genetisch onderzoek in verband met erfelijke tumoren zich veelal beperkt tot presymptomatische DNA-diagnostiek, rijzen ook bij het voorafgaande *diagnostische* gen-onderzoek enkele ethische of althans ethisch-relevante vragen, waarvan ik er hier enkele aanstip. Om te beginnen: wanneer is het aanbieden van dergelijke diagnostische testen geïndiceerd? Vele centra bieden de test aan als aangedane vrouwen een kans van 10-15% hebben op dragerschap van een mutatie in BRCA1 of -2. (De grootte van deze kans wordt berekend aan de hand van gegevens wat betreft de familie-anamnese). Natuurlijk is iedere grens (10% kans, 20%, etcetera) enigszins willekeurig. Het gaat om complexe afwegingen, waarbij ook het probleem van de rechtvaardige allocatie van schaarse middelen en - menskracht aan de orde is. Immers, het verruimen van de indicaties voor diagnostische testen bij patiënten is duur, en veroorzaakt logistieke problemen in verband met de grote 'workload', terwijl men zodoende relatief weinig dragers en verwanten 'at risk' zou identificeren. Een bijkomend argument voor een terughoudend beleid is volgens sommige genetici dat de penetrantie van BRCA-mutaties in minder zwaar belaste families (families met minder kankerpatiënten) vooralsnog onbekend is, hetgeen de genetische counseling bemoeilijkt.

Een tweede probleem betreft het type test dat men gebruikt in het kader van genetisch onderzoek bij de 'index-persoon'. 'Sequencing' van de complete BRCA1/-2 genen is uiteraard het meest informatief, maar vanwege de grote lengte van deze genen erg tijdrovend en zeer kostbaar. Daarom opteren de meeste centra voor andere, meer beperkte, testen (zoals de zogenaamde 'protein truncation' test, waarmee men ongeveer 60% van de BRCA-mutaties kan aantonen). Een nadeel van deze strategie is dat men een aanzienlijk aantal draagsters onder de patiënten mist.²³ Om het aantal niet ontdekte mutaties zo klein mogelijk te maken worden ook in ons land voortdurend technische aanpassingen gedaan.

Het belang van adequate counseling in de context van diagnostisch genetisch onderzoek

van patiënten met kanker kan niet worden overschat. Zoals gezegd zijn BRCA-testen vaak niet informatief. Counseling moet mensen helpen om te gaan met de blijvende onzekerheid omtrent de mogelijke erfelijke aard van de tumor (bij henzelf of hun verwanten), en omtrent de eigen genetische status. Tegelijk dient de counselor een valse geruststelling te vermijden, immers, een 'negatieve' uitslag van de test sluit de erfelijke aard van kanker in de betreffende familie geenszins uit. Vanwege de verwachte ontwikkeling van nieuwe, meer informatieve genetisch-diagnostische testen zal de counselor ook moeten wijzen op de mogelijkheid dat de patiënt of diens verwanten in de toekomst opnieuw worden gecontacteerd voor nader overleg - de 'genetic recall'. Een vraag in dit verband is of de arts mensen mag benaderen met de resultaten van nader genetisch onderzoek dat is verricht op eerder door hen afgestaan lichaamsmateriaal, en zo ja, onder welke voorwaarden. Een voorbeeld: indien de klinisch-geneticus iemand heeft laten testen op dragerschap van een mutatie in BRCA1 of -2 kan hij, in geval van een 'negatieve' uitslag, in tweede instantie dragerschapsonderzoek naar p53-mutaties overwegen. De arts mag echter, gezien de zeer uiteenlopende implicaties van dragerschap van een mutatie in deze genen, niet veronderstellen dat de hulpvrager ook wil worden geïnformeerd over de uitslag van de additionele test. Nader onderzoek en het (ongevraagd) informeren mogen, anders dan bijvoorbeeld de Amerikaanse juriste Andrews suggereert, geen automatisme zijn.²⁴ Het is van belang om voorafgaand aan het (eerste) onderzoek en de opslag van lichaamsmateriaal in het kader van de informed consent zoveel mogelijk gespecificeerde afspraken terzake te maken.

2. Alleen mensen die *vrijwillig* verzoeken om de test.

De ervaring met predictieve DNA-diagnostiek van HD wijst uit dat soms sterke druk wordt uitgeoefend op de aanvrager van de test door familieleden en/of door de (toekomstige) partner.²⁵ De keuzevrijheid van de cliënt kan ook onder druk staan door aandrang van artsen tot het ondergaan van voorspellende genetische testen. Dit risico zal ook bij presymptomatische DNA-diagnostiek van erfelijke tumoren spelen. Sterke beïnvloeding door derden kan de toestemming voor het ondergaan van de test ongeldig maken. Het beginsel van respect voor autonomie impliceert dat de counselor nagaat of het verzoek om de test als substantieel-vrijwillig kan worden aangemerkt. In geval van twijfel dient hij de motivatie van de hulpvrager extra zorgvuldig te evalueren.

Artsen dienen een klimaat te scheppen waarin de cliënt een eigen keuze kan maken. Het aandringen door artsen op het ondergaan van presymptomatische diagnostiek is met name ongewenst als voor dragers mogelijkheden tot het behalen van gezondheidswinst ontbreken. Alleen wanneer voor dragers (waarschijnlijk) effectieve primaire en/of secundaire preventie beschikbaar is, kan de arts overwegen te adviseren tot het ondergaan van een voorspellende test. (zie sectie IV; vgl. hoofdstuk 6)

3. Alleen mensen die competent zijn.

Een adequaat begrip van de implicaties van de test is in het algemeen een voorwaarde voor toegang tot de voorspellende test. Het vereiste van wilsbekwaamheid kan alleen worden gerelativeerd als het gaat om voorspellend onderzoek naar ziekten waarvoor primaire en/of secundaire preventie beschikbaar is.

Indien mogelijkheden tot primaire en/of secundaire preventie ontbreken of onbewezen zijn, rijst - vanwege de mogelijke negatieve effecten van een ongunstige uitslag op het welbevinden van de drager - de vraag onder welke omstandigheden de arts toegang tot de test mag weigeren met een beroep op het belang van de cliënt. Zijn paternalistische uitsluitingsgronden - het niet inwilligen van iemands vraag om de test met een beroep op diens eigen belang - aanvaardbaar? Relevant in dit verband is het onderscheid tussen 'sterk' en 'zwak' paternalisme.²⁶ Sterk paternalisme is de opvatting dat inmenging in iemands substantieel autonome keuze met een beroep op diens eigen belang gerechtvaardigd kan zijn. Zwak paternalisme is de opvatting dat inmenging in iemands verminderd-autonome keuze met een beroep op diens eigen belang gerechtvaardigd kan zijn. Met betrekking tot sterk paternalisme bestaat in de ethische literatuur geen consensus. Sommigen achten sterk paternalisme aanvaardbaar, op voorwaarde dat de aanvrager anders waarschijnlijk ernstig leed treft, en het weigeren van toegang tot de test naar verwachting bijdraagt aan het welzijn van de betreffende cliënt. Voor anderen is sterk paternalisme ongerechtvaardigd, omdat dit de weloverwogen, subjectieve afweging van de betrokkene onvoldoende respecteert. Wat betreft iemands *verminderd-autonome* keuze voor de test is er, daarover bestaat consensus, meer ruimte voor een paternalistische weigering - er is immers geen sprake van een ernstige inbreuk op het beginsel van respect voor autonomie. Naarmate de keuze van de cliënt *minder* autonoom is heeft de arts voor een verantwoorde weigering van de test *minder* evidentie nodig dat de cliënt ernstige schade zou treffen indien deze de test zou ondergaan.

Tegen deze achtergrond is het in ieder geval gerechtvaardigd om:

- 'pre-test' counseling als voorwaarde te stellen, dit om een adequaat beeld te krijgen van het vermogen tot autonome, weloverwogen besluitvorming;
- mensen met een sterk beperkte autonomie (bijvoorbeeld ten gevolge van een depressie of psychosen) en met een ernstige emotionele instabiliteit als regel minstens voorlopig niet te testen. In geval van tijdelijke incompetentie verdient het in beginsel de voorkeur de predictieve test uit te stellen totdat de betrokkene weer competent is. Het 'in beginsel' laat ruimte voor uitzonderingen. Depressie of emotionele instabiliteit kan immers het resultaat zijn van de voortdurende onzekerheid omtrent de eigen genetische status die slechts door het ondergaan van de test kan worden opgeheven.²⁷

Het moge duidelijk zijn dat er een conflict kan bestaan tussen enerzijds het beoordelen door de hulpverlener van de competentie van de aanvrager van de test - de 'gatekeeping'-rol - en anderzijds de taak van de hulpverlener om de aanvrager te helpen bij het maken van een eigen keuze. De toetsing kan volgens Britse hulpverleners onbedoelde en onwenselijke repercussies hebben.²⁸ De verantwoordelijkheid van de counselor om na te

gaan of de test verantwoord kan plaatsvinden kan de aanvragers er immers toe verleiden 'mooi weer te spelen'; zij willen graag de test, en zullen alles doen om ervoor te zorgen dat de hulpverlener de indruk krijgt dat aan de toegangscriteria is voldaan. Het risico bestaat dat de toetsingsprocedure de open relatie ondermijnt die nodig is om het primaire doel van de pre-test counseling te kunnen realiseren, namelijk: bijdragen aan inzicht en begrip, zodat de aanvragers geholpen worden bij hun besluitvorming inzake het al dan niet ondergaan van de predictieve test. (zie B 1) Om de hier bedoelde spanning en risico's te beperken stelt de Britse groep voor om de selectieprocedure in beginsel te beperken tot het eerste onderhoud met de aanvrager van de test. Alleen een nadere evaluatie van deze benadering kan uitwijzen of dit een geslaagd compromis is tussen het beginsel van 'niet schaden' en het streven te komen tot een pre-test counseling die optimaal 'client-centered' is.

Specifieke vragen rijzen met betrekking tot leden van 'risico-families' die *permanent* wilsonbekwaam of verminderd wilsbekwaam zijn, zoals mensen met een verstandelijke handicap. Ik weet niet of men inmiddels in de praktijk gestuit is op de vraag om predictief onderzoek naar borstkanker bij een verstandelijk gehandicapte vrouw. Navraag bij enkele counselors leert dat zij deze vraag nog niet zijn tegengekomen. Zij bevestigden echter dat dit in een individueel geval een reële vraag kan zijn. Welnu, moet men, strikt het inclusiecriterium van de wilsbekwaamheid volgend, toepassing van de predictieve test in dat geval categorisch afwijzen, of kan dit onder omstandigheden verantwoord zijn?

Van belang in dit verband is dat er voor draagsters van mutaties in BRCA handelingsopties zijn waarvan de effectiviteit weliswaar nog niet is bewezen, maar waarvan men op goede gronden aanneemt dat zij het risico (met name de mortaliteit ten gevolge van borstkanker) (aanzienlijk) kunnen beperken. Preventieve chirurgie lijkt mij voor draagsters met een ernstige verstandelijke handicap problematisch, aangezien dit een invasieve, belastende, ingreep is, waarvan de betekenis en het mogelijke belang door de betreffende vrouw niet of nauwelijks zal worden begrepen. Periodiek medisch onderzoek kan echter een redelijke optie zijn. Predictief DNA-onderzoek, gericht op de beantwoording van de vraag of periodiek onderzoek geïndiceerd is, kan tegen deze achtergrond (met een beroep op het gezondheidsbelang van de verstandelijk gehandicapte vrouw) verantwoord zijn - ook al is deze wilsonbekwaam of verminderd wilsbekwaam.

Wat betreft de te volgen procedure beperk ik mij tot het volgende. In de literatuur wordt wel voorgesteld om wat betreft medische handelingen met een evident therapeutisch doel of handelingen met een evident medisch belang voor de betrokkene een zogenaamde variabele competentie-standaard te hanteren.²⁹ In dat geval zouden voor de bepaling van iemands competentie minder strikte criteria kunnen worden gehanteerd, en zou ook in geval van een verstandelijke handicap een valide toestemming door de betrokkene mogelijk zijn. Echter, wat betreft de handelingsopties voor draagsters van BRCA-genen is de effectiviteit nog niet *bewezen*, zodat er twijfel mogelijk is aan het therapeutisch of

preventief nut van deze verrichtingen. Het toepassen van een variabele competentie-standaard lijkt dan niet verdedigbaar. In dat geval komt het al dan niet verlenen van toestemming voor het ondergaan van predictief genetisch onderzoek toe aan de ouders of andere wettelijke vertegenwoordigers.

4. In beginsel alleen meerderjarigen.

Sinds enkele jaren is er een groeiende aandacht voor de vraag of predictief onderzoek bij minderjarigen naar de aanleg voor later in het leven optredende aandoeningen gerechtvaardigd kan zijn, en zo ja, onder welke voorwaarden. Hierbij kan men minstens twee vragen onderscheiden. Ten eerste: is het gerechtvaardigd minderjarigen presymptomatisch te testen op verzoek van de ouders? En ten tweede: is het verantwoord dergelijke testen te verrichten bij minderjarigen die daar zelf om vragen? Het gaat om een complexe materie, en het debat is nog niet uitgekristalliseerd. Omdat hoofdstuk 8 geheel gewijd is aan dit onderwerp, beperk ik mij hier tot enkele kanttekeningen.

Als uitgangspunt geldt dat predictief DNA-onderzoek bij kinderen slechts verantwoord kan zijn als dit in het belang is van het kind. Dit betekent dat er geen ruimte is voor het op verzoek van de ouders testen van een (gezond) kind op dragerschap van later in het leven optredende onbehandelbare ziekten met een sombere prognose, zoals HD. Informatie over dragerschap biedt het kind immers geen enkel medisch voordeel, terwijl wetenschap van dragerschap voor het kind ernstige psychosociale risico's heeft, en het kind de mogelijkheid ontnemt om te zijner tijd zelf te besluiten over het al dan niet ondergaan van de presymptomatische test. Wat dan als het gaat om erfelijke borstkanker of LFS?

Het komt voor dat ouders vragen hun kind predictief te testen op dragerschap van mutaties in BRCA, en furieus reageren als dit wordt geweigerd.³⁰ Het honoreren van dit verzoek lijkt, minstens op het eerste gezicht, inderdaad niet verantwoord; de genoemde mogelijkheden tot primaire en/of secundaire preventie van erfelijke borst- en eierstokkanker zijn immers pas aan de orde op de volwassen leeftijd, terwijl bovendien aan het ondergaan van de test aanzienlijke psychosociale risico's kleven. Sommige hulpverleners en onderzoekers wijzen er echter op dat ouders de voortdurende onzekerheid omtrent (niet-)dragschap van hun kind soms niet aan kunnen, en dat deze onzekerheid en bezorgdheid wellicht een negatieve invloed hebben op de ontwikkeling van het kind.³¹ In het licht hiervan is een nadere ethische discussie van belang over de vraag of het in een individueel geval toch verantwoord kan zijn om op verzoek van de ouders predictief genetisch onderzoek te doen naar ziekten van de volwassen leeftijd waarvoor preventieve en/of therapeutische mogelijkheden (lijken te) bestaan, zoals erfelijke borstkanker.

Is het op verzoek van de ouders testen van een kind op dragerschap van LFS verantwoord? Het valt op dat de aanbevelingen die door de werkgroep van Li zijn geformuleerd moeilijk met elkaar te rijmen zijn.³² Onder het kopje 'Ethical issues in predictive testing in Li-Fraumeni families' staat vermeld: 'Bij kinderen uit LFS-families komt vaak op jonge leeftijd kanker voor. Het testen van deze kinderen, 'rather than delaying it until

young adulthood', wordt aanbevolen teneinde de mortaliteit en morbiditeit te reduceren.' De groep van Li hoopt met name dat de tijdige opsporing van abdominale tumoren de prognose voor het kind verbetert. Echter, onder het kopje 'Structure and components of pilot testing programs' lezen wij: 'Het testen van kinderen vraagt om extra waarborgen. Omdat onbekend is welke de impact van de test voor het kind is, zou kunnen worden overwogen om het testen van kinderen op te schorten totdat de korte termijn-effecten bekend zijn van het verrichten van de test bij volwassenen'. Deze aanbeveling is aanmerkelijk terughoudender wat betreft het testen van kinderen. Deze terughoudendheid klinkt nog sterker door in een gelijktijdig gepubliceerd 'editorial' van Li en Fraumeni (beiden lid van de werkgroep). Daarin stellen zij: 'a delay in the study of minors seems prudent until the short-term effects of testing their adult relatives are known.'³³

Het *mogelijke* voordeel van predictief onderzoek bij kinderen naar LFS - in casu de tijdige detectie van een abdominale tumor - moet worden afgewogen tegen de psychosociale *risico's* van een ongunstige uitslag. De zegswijze: 'Baat het (in casu: kennis over dragerschap) niet, dan schaadt het niet' is hier waarschijnlijk niet van toepassing. Gezien de combinatie van enerzijds een nogal speculatief medisch voordeel en anderzijds ernstige psychosociale risico's lijkt mij het op verzoek van de ouders testen van gezonde kinderen op p53 mutaties vooralsnog onverantwoord. Bij deze stellingname speelt ook de variabele expressie van p53 kiembaanmutaties een rol: vele gendragers zullen pas op latere leeftijd kanker krijgen, op een leeftijd waarop zij *zelf* kunnen kiezen voor het al dan niet ondergaan van de voorspellende DNA-test. Indien (bijna) *alle* dragers op zeer jonge leeftijd levensbedreigende tumoren zouden krijgen zou men de predictieve test - in het licht van de verhoopte gezondheidswinst - wellicht eerder het voordeel van de twijfel kunnen geven.

In situaties waarin presymptomatische DNA-diagnostiek in het belang van het kind is of kan zijn (denk bijvoorbeeld aan MEN2A), rijst de vraag onder welke voorwaarden de hulpverlener een verzoek van de ouders kan inwilligen. Ik beperk mij hier tot het volgende. Volgens Li c.s. moet met een eventuele 'dissent' van adolescenten (minderjarigen van 12-18 jaar) 'terdege rekening worden gehouden': is er sprake van een verschil van mening tussen de ouders en het kind, dan moet per geval een beslissing worden genomen. Naar Nederlandse maatstaven wordt hiermee onvoldoende recht gedaan aan deze categorie minderjarigen. Volgens de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) is voor medische verrichtingen bij minderjarigen van 12 tot 16 jaar in beginsel de toestemming van zowel ouders als kind vereist, terwijl minderjarigen vanaf 16 jaar zelfstandig de in de WGBO opgenomen rechten kunnen uitoefenen. Predictief testen buiten medeweten of tegen de wil van personen uit deze leeftijdsgroepen zou een onaanvaardbare inbreuk op hun persoonlijkheidsrechten betekenen.

Controversiële exclusie-criteria

Enkele exclusie criteria zijn omstreden, ook onder hulpverleners. Ik noem er hier twee:

A. Aanvragers van de test die niet willen deelnemen aan (post-test) evaluatie-onderzoek. Predictief genetisch onderzoek naar borstkanker mag slechts plaatsvinden in de context van een research project (zie sectie IV van het protocol). Een wijdverbreide klinische toepassing van dit soort testen zonder adequate voorafgaande evaluatie zou niet verantwoord zijn. Echter, sommige aanvragers en hulpverleners zien voorspellend genetisch onderzoek niet als research, maar gewoon als een klinische dienstverlening ('clinical service'). Dit kan leiden tot een tekort aan follow-up gegevens, hetgeen een goede evaluatie bemoeilijkt. Gezien het belang van het verkrijgen van dergelijke gegevens, mogen (of zelfs: moeten) hulpverleners de aanvragers van de test aanmoedigen in dergelijke evaluatie-studies te participeren.³⁴ Er is geen consensus over de vraag of deelname aan dergelijke studies mag worden gehanteerd als voorwaarde voor toegang tot de test. Aan de ene kant wordt verdedigd dat deelname aan evaluatie-onderzoek een legitieme verwachting is van degenen die de experimentele test aanbieden.³⁵ Critici, aan de andere kant, stellen dat drang tot deelname aan evaluatie-onderzoek principieel onge-rechtvaardigd is. Bovendien moeten onderzoekers respecteren dat deelname voor een aantal betrokkenen zeer belastend kan zijn. En tenslotte: het stellen van de genoemde voorwaarde kan er in de praktijk gemakkelijk toe leiden dat aanvragers van de test die niet willen deelnemen aan evaluatie-onderzoek de bereidheid daartoe gaan veinzen om toch toegang tot het testprogramma te krijgen.

B. Aanvragers bij wie een eventuele ongunstige uitslag van de test tegelijk informatief is voor *verwanten die niet willen weten* (wat hun eigen 'genetische status' is).

Het komt voor dat de wens van een 'at risk' persoon om te weten botst met de wens van een verwant om *niet* te weten. Denk bijvoorbeeld aan situaties waarin iemand met een statistisch risico van 25% (een kleinkind van een patiënt) wil weten of hij drager is, terwijl de 'at risk'-ouder, met een statistisch risico van 50%, niet wil weten. Laat men de test uitvoeren, en is de uitslag van de test ongunstig, dan bestaat het risico dat de ouder ongevraagd (ongewild) met zeer belastende informatie wordt geconfronteerd: 'Ook U zult de ziekte krijgen'. Dit risico bestaat óók indien de aanvrager van de test zich voorneemt de ouder 'at risk' niet in te lichten over een eventuele ongunstige uitslag. Het is immers goed denkbaar dat de betreffende ouder 'indirect' op de hoogte raakt, bijvoorbeeld doordat deze bij zijn kind gedrags- en/of stemmingsveranderingen waarneemt, of constateert dat bepaalde keuzen inzake de voortplanting worden gemaakt. Wat moet nu zwaarder wegen: het belang van degene die wil weten of het belang van degene die niet wil weten?

Dergelijke situaties zijn het moeilijkst bevredigend op te lossen als het gaat om ernstige, later in leven optredende ziekten waarvoor momenteel preventieve en/of therapeutische opties ontbreken. De paradigmatische casus is presymptomatische diagnostiek van HD. Natuurlijk zal de counselor eerst proberen om de partijen bij elkaar te brengen en een akkoord te bereiken over de te volgen koers. De praktijk wijst uit dat dit vaak lukt. Zo komt het voor dat de ouders zelfs blij zijn dat zij, door 'mee te werken', nog iets voor

hun (volwassen) kind kunnen doen. (persoonlijke mededeling dr. A. Tibben) Soms biedt de zogenaamde *exclusie*-test een uitweg uit het conflict.³⁶ Daarbij kan men met behulp van een 'indirecte' DNA-test achterhalen of de aanvrager géén drager is van de mutatie, dan wel, net als de 'at risk' ouder, een kans op dragerschap heeft van 50%. De uitkomst van deze test is nooit bedreigend voor de ouder die niet wil weten of hij drager is - de eventuele uitkomst dat de aanvrager van de test een risico van 50% heeft verhoogt immers niet het risico van de ouder 'at risk'. Het genoemde conflict keert echter terug als de test aangeeft dat de aanvrager inderdaad een risico op dragerschap heeft van 50%, en deze vervolgens opnieuw vraagt om de 'directe' test, teneinde zekerheid te krijgen over zijn genetische status.

Deze conflictsituatie plaatst de counselor voor een groot dilemma. (Dit wordt overigens door sommige counselors bestreden. Zij stellen dat het uitsluitend de verantwoordelijkheid is van de aanvrager van de test om af te wege of hij het risico wil en mag nemen dat een verwant tegen diens wil wordt geconfronteerd met belastende informatie. Dit standpunt komt neer op het miskennen van de eigen professionele verantwoordelijkheid van de hulpverlener.) Volgens de internationale richtlijnen van 1989 zou de hulpverlener in principe de wens van een verwant om *niet* te weten (het principe 'op de eerste plaats: niet schaden') moeten laten prevaleren boven de wil van de aanvrager om te weten; de aanvrager zou niet mogen worden getest, 'except in unique circumstances'.³⁷ Helaas werd deze mogelijke uitzondering niet nader toegelicht. De nieuwe internationale richtlijnen (van 1994) laten wellicht meer ruimte voor het verrichten van de test in dit soort conflictsituaties: 'Extreme care should be exercised when testing would provide information about another person who has not requested the test.'³⁸

Het onderhavige uitsluitingscriterium staat de laatste jaren ter discussie, omdat niet duidelijk is dat het 'recht op weten' altijd zou moeten wijken voor 'het recht op niet weten'. Onder andere de Amerikaanse filosoof Gert is van mening dat het ongerechtvaardigd is om in een dergelijke conflictsituatie de toegang tot de test te blokkeren.³⁹ Hij bepleit overigens dat eerst wordt geprobeerd de verwant die niet wil weten te overreden. Als argument voert hij aan dat 'we now know that people seem to fare better when they know whether they have the HD gene then when they do not'. Is dit niet een riskante extrapolatie van de relatief gunstige bevindingen van het eerder genoemde psychologische evaluatie-onderzoek (zie 7.3.1)? Deze (voorlopige) bevindingen betreffen immers een geselecteerde groep, namelijk personen 'at risk' die alles afwegend de voorkeur geven aan zekerheid omtrent de eigen genetische status boven de voortdurende onzekerheid.

Ook in gezondheidsrechtelijke literatuur is dit conflict aan de orde gesteld, en ook hier lijkt er sprake te zijn van een zekere pendelbeweging - zij het dat deze niet spoort met de zojuist gesignaleerde kentering. Zo uitte Gevers zich in eerdere publicaties kritisch over het weigeren van toegang tot predictief onderzoek 'uit respect voor de wens van een verwant om niet te weten'; immers, niet alleen kan de aanvrager van de test groot belang hebben bij kennis van de eigen genetische status, bovendien komt het beginsel van de

gelijke toegang tot de gezondheidszorg onder druk te staan als men iemand toegang weigert op grond van belangen van derden.⁴⁰ In zijn recente preadvies over rechtsbescherming in verband met voorspellend medisch onderzoek lijkt Gevers echter zwaarder te tillen aan het recht om niet te weten van verwanten: 'Dat het kunnen weten door het recht beschermd wordt, betekent overigens niet dat het een absoluut karakter heeft, ook niet als men aanvaardt dat het om een fundamentele vrijheid gaat. In de eerste plaats is het mogelijk, dat het soms moet wijken voor andere belangen. Zo kan het in bepaalde gevallen botsen met het recht op niet weten van een ander.'⁴¹

Het aanhoudend verschil van mening over de 'juiste oplossing' van dit conflict, alsmede het gegeven dat de opvattingen terzake (gradueel of totaal) *in verschillende richtingen* veranderen, bevestigt de indruk dat er sprake is van een echt *dilemma*: hoe men ook kiest, in beide gevallen riskeert men brokken - voor iedere 'oplossing' moet een morele prijs worden betaald. Laat men de 'wil om niet te weten' zwaarder wegen, dan maakt men inbreuk op het recht van de aanvrager om te weten waar hij aan toe is, biedt men wel toegang tot de test, dan bestaat het risico dat men de betreffende verwant ernstig dupeert. Dat de gevolgen van ongewilde, opgedrongen, 'voorwetenschap' dramatisch kunnen zijn, moge blijken uit het feit dat onlangs melding werd gemaakt van een suicide van een verwant wiens recht om niet te weten werd geschonden.⁴²

Welk recht en wiens belang zou dan alles afwegend uiteindelijk het zwaarst moeten wegen? Een 'eenduidige' richtlijn doet waarschijnlijk onvoldoende recht aan het delicate karakter van de te maken afweging. Zowel het laten verrichten van de test als het blokkeren van de toegang kan onder omstandigheden gerechtvaardigd zijn. Relevante factoren voor de te nemen beslissing zijn met name a) de persoonlijke omstandigheden en psychische draagkracht van de aanvrager en de betreffende verwant, en b) de grootte van het risico dat de verwant ongewild op de hoogte raakt van een eventuele ongunstige uitslag van de test bij de aanvrager. Dit risico kan, mede afhankelijk van de kwaliteit en intensiteit van de relatie van beide betrokkenen, sterk in grootte verschillen.

Mocht de counselor, alles afwegend, tot de conclusie komen dat het verantwoord kan zijn de 'wil om te weten' te laten prevaleren, dan dient hij zich er van te vergewissen dat de aanvrager van de test zich bewust is van de risico's voor de betreffende verwant, en dat de aanvrager bereid is naar vermogen te voorkómen dat de betreffende verwant tegen zijn wil wordt geïnformeerd. Zodoende kan wellicht het risico worden beperkt dat deze verwant onbedoeld op de hoogte raakt van de uitslag.

Minder complex zijn dergelijke conflictsituaties als het gaat om de vraag om presymptomatische DNA-diagnostiek voor later in het leven optredende ziekten waarvoor (waarschijnlijk) *wel preventieve opties* beschikbaar zijn. Als vuistregel verdedig ik dat het morele gewicht van het recht van verwanten om niet te weten afneemt naarmate de mogelijkheden van dragers tot primaire en/of secundaire preventie toenemen. Een eerste voorbeeld in dit verband is de vraag om onderzoek op dragerschap van genmutaties die predisponeren voor familiale adenomateuze polyposis (FAP); door tijdig chirurgisch

ingrijpen verbetert men de prognose van de drager immers sterk. Een tweede voorbeeld is predictief testen op dragerschap van BRCA1- en -2-mutaties; al is de effectiviteit van de genoemde preventieve opties nog niet geheel duidelijk, draagsters van deze 'borstkankergen' kunnen de kans op het krijgen van borstkanker waarschijnlijk (zeer) sterk verkleinen. Naarmate de mogelijkheden tot preventie voor dragers van LFS effectiever blijken, kan de wens van verwanten om niet te weten ook hier moeilijker een moreel gerechtvaardigde blokkade opwerpen voor toegang tot de test voor iemand die wil weten.

A.2 prenatale diagnostiek

Tot nog toe wordt slechts zelden gevraagd om prenatale diagnostiek van de aanleg voor laat in het leven optredende ziekten. Voor de meeste betrokkenen is het afbreken van een zwangerschap geen reële optie als het kind een goede kans heeft op een gezond leven gedurende enkele decennia. Dit geldt zeker als er mogelijkheden tot preventie en/of behandeling (lijken te) zijn, zoals in het geval van erfelijke borstkanker. Overigens vraagt volgens de eerste gegevens ook slechts een enkeling om presymptomatische diagnostiek van BRCA-mutaties in verband met voortplantingskeuzen.⁴³

Prenatale diagnostiek van BRCA1/-2 mutaties, met de bedoeling een vrouwelijke foetus die draagster is te laten aborteren, is zeer controversieel, ook onder hulpverleners. Zo bevat de rubriek 'Debate' van een recent nummer van 'Human Reproduction' twee afwijzende beschouwingen terzake.⁴⁴ Aan de ene kant vind ik een afwijzend standpunt redelijk, dit in verband met een combinatie van factoren: a) erfelijke borst- en eierstokkanker is een later in het leven optredende aandoening, b) de penetrantie van mutaties in BRCA is onvolledig, en c) door (de eerdere genoemde) preventieve maatregelen kunnen de gezondheidsrisico's voor draagsters waarschijnlijk sterk worden verkleind. Echter, omdat de penetrantie van deze mutaties (vaak) hoog is, de effectiviteit van de preventieve maatregelen voor draagsters van mutaties in BRCA vooralsnog onzeker, en (het afwegingsproces voorafgaand aan) de preventieve optie die waarschijnlijk het meeste bescherming biedt - dubbelzijdige borstamputatie en verwijdering van de eierstokken - emotioneel uiterst belastend kan zijn, lijkt mij het inwilligen van een weloverwogen verzoek om prenatale diagnostiek en selectieve abortus niet bij voorbaat moreel onverantwoord. Dit standpunt zou ik zeker (met minder aarzeling) verdedigen met betrekking tot prenatale diagnostiek van LFS. Gezien de hoge penetrantie van p53 kiembaanmutaties (in ieder geval in klassieke LFS-families), vaak al op jeugdige leeftijd, en gezien de sombere prognose, kan het inwilligen van een eventuele vraag van aanstaande ouders om prenatale diagnostiek verantwoord zijn. Moeilijke vragen rijzen met name indien gendragers *buiten* de klassieke LFS-families zouden vragen om prenatale diagnostiek. In dat geval kan immers minder duidelijkheid bestaan over de prognose voor het toekomstige kind dat een dergelijke mutatie draagt.

Voor de vraag of het verantwoord is een eventuele afwijzing-bij-voorbaat door aanstaande ouders van selectieve abortus als uitsluitingscriterium te hanteren voor prenatale diagnos-

tiek van later in het leven optredende ziekten verwijs ik naar hoofdstuk 6. Een aantal dragers van later in het leven optredende ziekten heeft een voorkeur voor PGD. Voor de ethiek van PGD verwijs ik naar hoofdstuk 5.

B. eisen ten aanzien van de voorbereiding op de test

1. Pre-test counseling

Het is cruciaal dat voorafgaand aan de test counseling plaatsvindt door een ter zake deskundige klinisch geneticus en een hulpverlener met psychosociale deskundigheid. Het vereiste van pre-test counseling is ook onderstreept in de 'Convention on Human Rights and Biomedicine' van de Raad van Europa.⁴⁵

Deze counseling is onder andere gericht op het verhelderen van de motivatie van de cliënt, het bespreken van diens verwachtingen, en op het bespreken van diens mogelijkheden om eventuele problemen het hoofd te bieden. Counseling moet mensen helpen om voor zichzelf de voor- en nadelen van de test op een rij te zetten. Blijkens de ervaring die is opgedaan met de predictieve HD-test is in bijna alle gevallen van uitsluiting sprake is van 'self-exclusion'.⁴⁶ Blijkbaar draagt counseling niet alleen bij aan het beperken van negatieve psychologische effecten van een ongunstige uitslag, maar ook aan een afgewogen besluitvorming van mensen die psychisch minder sterk in hun schoenen staan en een eventuele ongunstige uitslag moeilijker zouden kunnen verwerken. De ervaring die in het buitenland inmiddels is opgedaan met predictief genetisch onderzoek naar p53 mutaties wijst in dezelfde richting.⁴⁷

De belangstelling voor predictief genetisch testen lijkt toe te nemen naarmate dragers meer mogelijkheden hebben om (bijvoorbeeld) door medische interventies het onheil af te wenden of althans hun prognose te verbeteren. Zo vragen vrouwen uit families waarin erfelijke borstkanker voorkomt veel vaker om presymptomatische diagnostiek dan leden van Huntington-families. Volgens de eerste berichten is de 'uptake' in de eerste groep ongeveer 50-55%.⁴⁸

De cliënt zal moeten begrijpen dat het ondergaan van de voorspellende test een vroege opsporing en/of preventie van de ziekte *niet garandeert*.⁴⁹

Een weloverwogen beslissing kan ook worden bemoeilijkt door irrationele percepties van het eigen risico voorafgaand aan het ondergaan van de test. Zo komt het regelmatig voor dat kandidaten voor de test er stellig van overtuigd zijn dat zij draagster van de mutatie zijn, bijvoorbeeld omdat zij uiterlijk sterk lijken op de aangedane 'tak van de familie' of op individuele patiënten in hun familie.⁵⁰ Een dramatisch voorbeeld betreft twee zussen die vroegen om gezamenlijke counseling. De ene zus leek veel op haar aangedane moeder, en maakte zich grote zorgen omdat zij ervan overtuigd was dat zij draagster was. De ander leek niet of nauwelijks op haar moeder, en zei te weten dat zij geen draagster was. Zij wilde haar zus emotioneel tot steun zijn, ervan uitgaand dat deze inderdaad draagster was/zou blijken te zijn. Toen echter de predictieve diagnostiek voor de eerste

zus een gunstige uitslag bracht, en voor de laatste een ongunstige, leidde dit bij beide zussen tot hevige emotionele reacties.

De psychologe Dudok de Wit heeft laten zien dat het ook van belang is om tijdens de counseling oog te hebben voor verschillende 'rollen' van hulpvragers in hun familie, bijvoorbeeld voor de rol van 'eerste gebruikster' van de predictieve test en/of van preventieve chirurgie: deze 'first utilizer' voelt vaak een druk om zowel voor zichzelf als voor de eigen familie een goede keuze te maken, om een goed voorbeeld te geven. Een sterke wens om angsten bij verwanten te verkleinen kan er toe leiden dat de eerste gebruikster zelf niet om ondersteuning wil vragen aan verwanten. Dit gevoel van verantwoordelijkheid voor de verwanten kan een grote belasting vormen. Dudok de Wit c.s. doen tegen deze achtergrond de volgende aanbeveling: 'In counseling, the individual choice and the meaning of this for the other family members are of course linked, but should not be addressed as one subject; they should be discussed as different topics so as to enable the first utilizer to perceive the unexpected burdens resulting from functioning as an 'example' in their family.'⁵¹

2. Adequate informatie

De toestemming van de aanvrager voor het ondergaan van de test dient vrij te zijn, en gebaseerd op een adequaat begrip van de relevante aspecten en implicaties.⁵² Met het oog op een weloverwogen beslissing dient de klinisch geneticus voorafgaand aan de test informatie te verstrekken over onder andere het ziektebeeld, de genetische aspecten, de (beperkingen van de) predictieve test, de consequenties voor de betrokkene, waaronder de beperkte mogelijkheden tot vroege opsporing en behandeling van tumoren, de implicaties van een ongunstige uitslag voor verwanten, eventuele inbreuken op het recht op vertrouwelijkheid (zie sectie C van het protocol), de mogelijke repercussies in het maatschappelijk verkeer (met name bij de afsluiting van bepaalde verzekeringen), en het omgaan met afgenomen testmateriaal (bloed). Wat dit laatste betreft kunnen afspraken worden gemaakt over een eventuele 'genetic recall' (zie sectie A).⁵³ Indien, zoals bepleit (zie sectie D), predictief testen op borstkanker of LFS plaats vindt in het kader van een research-protocol, zal men de betrokkene ook informeren over de implicaties daarvan (vragenlijsten, etcetera).

Een tweetal punten wil ik er uit lichten. Ten eerste: van groot belang is informatie over *onzekerheden en onduidelijkheden* rond de implicaties van een ongunstige uitslag. Zo is geenszins zeker dat een draagster van een BRCA1 of -2 mutatie inderdaad borstkanker krijgt. Anders gezegd: de positief voorspellende waarde van de test, dit is de kans dat iemand met een positieve uitslag inderdaad kanker krijgt is (aanmerkelijk) lager dan 100%. Bovendien is nog maar weinig bekend over eventuele verschillen wat betreft de penetrantie van de verschillende mutaties in deze genen, en over zogenaamde genotype-fenotype-correlaties.

Met betrekking tot p53 kiembaanmutaties zijn er zo mogelijk nog meer onduidelijkheden.

Om te beginnen geldt ook hier dat de zogenaamde penetrantie niet volledig is. De penetrantie is hoog in klassieke LFS-families, maar wellicht aanzienlijk lager in andere families. Bovendien zijn zowel de expressie (het type kanker) als de leeftijd waarop LFS zich manifesteert zeer variabel.

Het is steeds van belang dat de cliënt begrijpt dat door een ongunstige uitslag van de test in zekere zin de ene onzekerheid ('ben ik draagster?') wordt vervangen door een andere onzekerheid ('wat zijn mijn kansen?'). Bovendien moet men zich realiseren dat niet-draagsters nog steeds het gewone populatie-risico hebben op het krijgen van borstkanker. Een valse geruststelling van niet-draagsters ('ik ben geen draagster, dus ik krijgen geen borstkanker') kan er toe leiden dat zij het belang miskennen van activiteiten gericht op vroege opsporing (met name de mammografische screening voor vrouwen vanaf 50 jaar). Ten tweede: de pre-test informatie dient zich niet te beperken tot medische (medisch-genetische) aspecten. Informatie over psychologische, familiale en maatschappelijke aspecten is evenzeer van belang. Cruciaal is dat de cliënt zich realiseert dat het ontvangen van de uitslag belastend kan zijn. In geval van een gunstige uitslag valt te denken aan schuldgevoelens, en aan spijt over eerder genomen, onomkeerbare beslissingen, bijvoorbeeld inzake preventieve chirurgie (zie sectie D). Is de uitslag ongunstig, dan kan dit leiden tot bijvoorbeeld toegenomen bezorgdheid over de eigen toekomst, tot een confrontatie met lastige afwegingen in verband met de voortplanting, en tot schuldgevoelens richting reeds levende kinderen (hun statistisch risico op dragerschap zal veelal stijgen van 25 tot 50%). Het is met name ook van belang te wijzen op mogelijke sociaal-economische repercussies bij de toegang tot verzekeringen en/of werk, aangezien vele personen die 'at risk' zijn voor later in het leven optredende ziekten zich niet van deze maatschappelijke risico's bewust zijn of deze lijken te bagatelliseren.⁵⁴

De omvang en mate van gedetailleerdheid van de verstrekte informatie hangt mede af van de 'standard of disclosure' die wordt gehanteerd door de betreffende hulpverlener. In de ethische literatuur worden drie standaarden onderscheiden, namelijk de professionele standaard, de 'redelijke persoon'-standaard, en de subjectieve standaard.⁵⁵ Alleen de laatste standaard verplicht de hulpverlener ertoe al die informatie te verstrekken die relevant is voor de besluitvorming van de individuele cliënt, en rekening te houden met diens specifieke behoefte aan informatie. De subjectieve standaard is dan ook het best toegesneden op het primaire doel van het informed consent proces, namelijk het bevorderen van een geïnformeerde keuze.

Een belangrijk obstakel voor een goed begrip van erfelijkheidsonderzoek in het algemeen en predictief onderzoek op dragerschap van later in het leven optredende ziekten is het genetisch analfabetisme (zie voor het belang van educatie paragraaf 7.4). Dit onderstreept het belang van de norm dat de counselor, voorafgaand aan de test, checkt of de cliënt de informatie inderdaad in voldoende mate heeft begrepen. Laat hij dit na, dan is twijfelachtig of een eventuele toestemming voor de test wel als geïnformeerd kan worden beschouwd.

3. Het hanteren van een bedenktijd

Geïnformeerde toestemming kan op tenminste twee manieren worden geconceptualiseerd: enerzijds als 'event', en anderzijds als 'proces'. In het 'event' model wordt toestemming gezien als een eenmalige, duidelijk in de tijd afgebakende gebeurtenis. Het procesmodel gaat er terecht van uit dat besluitvorming inzake complexe zaken tijd vergt, en verschillende fasen kent. Gezien de complexiteit van de besluitvorming inzake het al dan niet ondergaan van predictieve testen, kan informed consent in dit verband het best worden gezien/approached als een ('multistep') proces.⁵⁶

Met het oog op een weloverwogen beslissing verdient het aanbeveling een bedenktijd in te lassen tussen het ontvangen van informatie over de test en (de beslissing tot) het ondergaan van de test. Dit geldt te meer voor mensen die pas hebben ontdekt dat de ziekte waarmee zij in hun familie worden geconfronteerd erfelijk is, en voor belangstellenden wier statistisch risico onlangs is veranderd. Denk aan hulpvragers bij wier ouders kort tevoren dragerschap is vastgesteld; het statistisch risico van de hulpvrager op dragerschap stijgt dan van 25% naar 50%. De ervaring met de presymptomatische HD-test wijst uit dat deze groep in eerste instantie grote belangstelling heeft voor de test, maar bij nader inzien vaak minder. Uit de eerste ervaringen met predictieve DNA-diagnostiek van erfelijk mamma- en ovariumcarcinoom blijkt dat ook een verslechterende conditie van een aangedane verwant kan leiden tot een verzoek om een snelle toepassing van de predictieve DNA-test.⁵⁷ Terecht benadrukken de auteurs dat het van belang is te anticiperen op dergelijke wensen en tegelijk te waarborgen dat voldoende tijd wordt genomen voor een doordachte beslissing.

Al is een bedenktijd in het algemeen wenselijk, flexibiliteit wat betreft deze voorwaarde is dat evenzeer. Zo is het niet reëel strikt vast te houden aan deze voorwaarde ten overstaan van cliënten die zich al lange tijd hebben beraden over het al dan niet ondergaan van test voordat zij vragen om de test. Een bedenktijd is niet doel, maar middel - dat soms aan het doel voorbij schiet.

C. Het mededelen van de uitslag van de test

1. Afspraken over 'het wanneer'.

Voorafgaand aan de test zal men afspraken maken over de termijn en de manier waarop de uitslag wordt medegedeeld. Het kan wenselijk zijn dat de hulpvrager een vertrouwenspersoon meeneemt wanneer de uitslag wordt meegedeeld. De cliënt heeft het recht om de uitslag bij nader inzien niet te willen vernemen. De hulpgever dient de cliënt daarop te wijzen. De cliënt maakt slechts in uitzonderlijke gevallen gebruik van dit recht indien een adequate pre-test counseling heeft plaats gevonden. (persoonlijke mededeling prof. M.F. Niermeijer.)

2. Het inlichten van derden over het testresultaat

Hierbij moet men onderscheid maken tussen het inlichten van andere artsen (huisarts, betrokken specialisten) en het inlichten van verwanten. In beide gevallen is het van belang oog te hebben voor de verschillende implicaties van de diverse ziektebeelden.

Het kan van direct medisch belang zijn dat behandelend artsen weet hebben van de uitslag van voorspellend genetisch onderzoek naar (bijvoorbeeld) dragerschap van mutaties in BRCA. Dit geldt ook als het gaat om dragerschap van p53 kiembaanmutaties; men kan de huisarts dan wijzen op het belang van 'extra' aandacht voor eventuele toekomstige gezondheidsklachten van de drager die mogelijk gerelateerd zijn aan kanker. Anders is de situatie bij predictief onderzoek naar *onbehandelbare* ziekten: het medisch belang van 'gedeelde wetenschap' is dan afwezig. Uit onderzoek naar de opvattingen van enerzijds artsen en anderzijds hulpvragers over protocollen met betrekking tot predictief testen op dragerschap van HD bleek, dat een aanzienlijke minderheid van de cliënten (ongeveer 25%) liever niet had dat de huisarts routinematig op de hoogte werd gebracht van de uitslag van de test.⁵⁸ Dit suggereert dat tenminste een aantal hulpvragers de uitslag van dergelijk onderzoek als bij uitstek privé beschouwt. Tegen deze achtergrond lijkt het volgende beleid aanvaardbaar: wat betreft voorspellend onderzoek naar *onbehandelbare* ziekten zou men cliënten expliciet moeten vragen om toestemming voor het informeren van de huisarts over de uitslag. Wat betreft predictief onderzoek naar (deels) *behandelbare* ziekten gaat mijn voorkeur uit naar een 'geen bezwaar' systeem, waarbij toestemming van de cliënt voor het inlichten van betrokken artsen wordt verondersteld, maar diens recht bezwaar te maken wordt erkend.

Ingewikkelder is de problematiek van het inlichten van verwanten. In beginsel is dit de verantwoordelijkheid van de hulpvragers zelf. In de praktijk van de erfelijkheidsvoorlichting is dit tot nog toe de gebruikelijke weg. De hulpvragers staan hierbij voor een moeilijke taak.⁵⁹ Niet alleen is de informatie (vaak) complex, bovendien is het benaderen van verwanten belastend, ook al omdat rekening moet worden gehouden met uiteenlopende reacties. Het lijkt dan ook niet reëel om de tot nog toe gangbare norm (de cliënt/patiënt licht zelf zijn verwanten in) tot dogma te maken. Terecht bepleit de commissie DNA-diagnostiek van de Gezondheidsraad dat verschillende (nader te bepalen) methoden om families te benaderen beproefd worden.⁶⁰

Ziet de hulpvragers af van het inlichten van verwanten over hun verhoogd genetisch risico, en weigert hij toestemming te geven voor het inlichten van verwanten door de hulpverlener, dan kan de arts zich in een conflict van plichten bevinden: aan de ene kant is hij gehouden aan zijn beroepsgeheim, aan de andere kant ziet hij het, gezien de belangen die op het spel staan, als zijn verantwoordelijkheid om de verwanten te informeren.

(Overigens is in sommige landen, waaronder België, het schenden van het beroepsgeheim inzake genetische gegevens verboden). In de literatuur zijn voorwaarden geformuleerd waaronder het doorbreken van het beroepsgeheim verantwoord kan zijn.⁶¹

a. Alles is in het werk gesteld om toestemming van de betrokkene te verkrijgen;

- b. De arts moet in gewetensnood verkeren door handhaving van de zwijgplicht;
- c. Er is geen andere weg om het probleem op te lossen dan doorbreking van het geheim;
- d. Het niet-doorbreken van het geheim brengt waarschijnlijk ernstige schade toe en ernstig leed;
- e. Het moet vrijwel zeker zijn dat de familie de informatie zal gebruiken, zodat de schade wordt voorkomen of beperkt;
- f. Er wordt niet meer informatie verstrekt dan strikt noodzakelijk is voor voorkoming van schade en leed;
- g. De privacy wordt zo min mogelijk aangetast.

Voorwaarde d is mijns inziens naar de letter genomen te strikt. Zelfs als het gaat om Mendeliaans overervende ziekten met de hoogste risico's, namelijk autosomaal dominant erfelijke ziekten, is het risico voor verwanten nooit groter dan 50%. Strikt genomen is zelfs dan niet voldaan aan de genoemde voorwaarde; het criterium 'waarschijnlijk' vraagt immers dat het risico *groter* is dan 50%. Ik bepleit daarom een herformulering van de voorwaarde (die recht doet aan de geest ervan): 'Er is een groot risico dat het niet doorbreken van het geheim ernstige schade en ernstig leed toebrengt'.

Een eventueel doorbreken van het beroepsgeheim kan pas worden overwogen als aanneemelijk is dat het ongevraagd benaderen van verwanten geen ongerechtvaardigde inbreuk is op hun *privacy*, dat wil zeggen: indien men redelijkerwijs mag veronderstellen dat de verwanten, indien zij zouden kunnen kiezen, deze informatie zouden willen ontvangen.

Tegen deze achtergrond kan het aanvaardbaar zijn de zwijgplicht te doorbreken als een hulpvrager weigert zijn verwanten te (laten) informeren over hun verhoogd risico op een ernstige ziekte die voorkómen of beter behandeld kan worden als men er 'op tijd bij' is. Een klassiek voorbeeld in dit verband is familiële adenomateuze polyposis (FAP), een autosomaal dominant erfelijke vorm van darmkanker: mensen die weet hebben van hun verhoogd risico kunnen door tijdig operatief ingrijpen hun prognose aanzienlijk verbeteren. De arts mag dan zijn beroepsgeheim doorbreken. Met betrekking tot erfelijke borst- en eierstokkanker worden de argumenten om in voorkomende gevallen het beroepsgeheim te doorbreken overtuigender naarmate er sterkere aanwijzingen zijn dat dragsters van BRCA mutaties effectieve maatregelen kunnen nemen om kanker te voorkómen.

Wat echter als het gaat om informatie over het genetisch risico van (nietsvermoedende) verwanten op het krijgen van een onbehandelbare 'late onset' ziekte met een *slechte* prognose? Volgens de internationale richtlijnen voor presymptomatische diagnostiek van HD en de Canadese richtlijnen voor predictief testen op de ziekte van Alzheimer prevaleert altijd het beroepsgeheim: 'under no circumstances shall any member of the counselling-team or the technical staff communicate any information concerning the test and its results to third parties without the written permission of the applicant'.⁶² Wat te denken van deze richtlijn?

Als het gaat om later in het leven optredende ziekten waarvoor geen preventie en/of behandeling mogelijk is, zal de informatie voor verwanten geen gezondheidswinst kunnen

opleveren. Behalve de gezondheidsrisico's van verwanten en de (on-)mogelijkheden om bij te dragen aan het behoud van hun gezondheid zijn echter ook hun '*reproductive risks*' relevant voor de te maken afweging: als verwanten weet hebben van een verhoogd risico op het krijgen van een kind met (de aanleg voor) een ernstige afwijking, kan dit van invloed zijn op hun besluitvorming. Enkele auteurs achten het schenden van het beroepsgeheim ook hier gerechtvaardigd, omdat dit verwanten in staat stelt tot een geïnformeerde keuze inzake de voortplanting, waardoor ernstig leed kan worden voorkómen.⁶³ Zij staan daarin zeker niet alleen; blijkens een internationale enquête onder hulpverleners met betrekking tot (onder andere) de vertrouwelijkheid van informatie over het risico op HD neigde de meerderheid van de respondenten naar het doorbreken van het beroepsgeheim.⁶⁴

Mag de arts inderdaad zijn beroepsgeheim schenden opdat verwanten die 'at risk' zijn voor een onbehandelbare laat in het leven optredende ziekte een geïnformeerde beslissing inzake de voortplanting kunnen nemen? De complexiteit van deze casuïstiek bestaat er in dat *verschillende* belangen van verwanten op het spel (kunnen) staan die *tegenstrijdig* kunnen zijn. Enerzijds kan het (ongevraagd) informeren over een verhoogd risico leiden tot ernstige psychische problemen, met name gezien de (zeer) twijfelachtige mogelijkheden voor dragers tot primaire en/of secundaire preventie. Anderzijds kan deze informatie van groot belang zijn in het kader van de voortplanting. Alles afwegend lijkt mij het doorbreken van het beroepsgeheim in dit soort gevallen zeer problematisch. Ten eerste is het risico dat men, door (ongevraagd) te informeren over de kans op het krijgen van een onbehandelbare ziekte ernstige psychische schade toevoegt - in plaats van voorkomt - zeer aanzienlijk. Ten tweede moet worden betwijfeld of wel is voldaan aan de voorwaarde dat het 'vrijwel zeker is dat de familie de informatie zal gebruiken, zodat de schade wordt voorkómen of beperkt' (voorwaarde e). Voorstanders van het doorbreken van het beroepsgeheim in de onderhavige casus, gaan er vaak als vanzelfsprekend van uit dat mensen die weten dat zij een kans van 50% hebben om een kind te krijgen dat later HD zal ontwikkelen, op enigerlei wijze aan preventie zullen doen. Deze veronderstelling blijkt onjuist: regelmatig nemen paren 'at risk' 'gewoon' het risico, veelal in de hoop dat tijdig een therapie voor HD beschikbaar zal komen.⁶⁵ Men mag er dan ook niet van uitgaan dat het inlichten van nietsvermoedende verwanten over hun risico op het krijgen van een kind met de aanleg voor een 'late onset' ziekte vrijwel zeker resulteert in 'het voorkómen van leed'.

Er van uitgaand dat ook een drager van een *p53* kiembaanmutatie weinig of niets kan doen om het krijgen van kanker te voorkomen of het beloop ervan gunstig te beïnvloeden, en gegeven de gesignaleerde onzekerheid wat betreft de relatie tussen enerzijds kennis van 'voortplantingsrisico's' en anderzijds keuzen inzake de voortplanting, zijn er vermoedelijk ook als het gaat om LFS onvoldoende redenen aanwezig om een schending van het beroepsgeheim te kunnen rechtvaardigen. Voor een 'definitief' oordeel over deze casuïstiek zijn gegevens van belang over de mate waarin dragers van LFS hun keuzen inzake de

voortplanting laten afhangen van de wetenschap omtrent de genetische risico's voor het nageslacht.

Indien de genetic counselor van mening is dat de vertrouwelijkheid onder omstandigheden kan worden doorbroken dient hij dit tevoren mee te delen zodat de cliënt dit kan betrekken bij zijn beslissing tot het al dan niet ondergaan van de test.⁶⁶

D. Post-test counseling, interventies, en evaluatie

1. De beschikbaarheid van psychosociale ondersteuning na het ontvangen van de uitslag moet gegarandeerd zijn, ook voor directe verwanten en de eventuele partner. Aanvankelijk werd hier en daar onderschat hoe vooral de partner van iemand die drager blijkt te zijn van een 'late onset' ziekte met een sombere prognose door de ongunstige uitslag 'uit balans' kan raken. Is dragerschap aangetoond bij iemand die kinderen heeft, dan kan men in de 'post-test counseling' ook bespreken hoe en wanneer men de kinderen inlicht over hun risico op dragerschap.

Uit de ervaring die is opgedaan met presymptomatische diagnostiek van HD was al bekend dat post-test counseling ook van belang kan zijn voor niet-dragers. Deze kampen soms met gevoelens van 'survivor guilt', en kunnen moeite hebben met het inrichten van hun bestaan nu de doem van een vroegtijdig overlijden verdwenen is.⁶⁷ Vergelijkbare reacties treft men soms aan bij vrouwen 'at risk' die geen draagster blijken te zijn van een predispositie voor borstkanker.⁶⁸ Illustratief is het geval van een vrouw die een aantal van haar vrouwelijke verwanten op jeugdige leeftijd had zien overlijden aan borstkanker, en er van overtuigd was dat haar het zelfde lot zou treffen.⁶⁹ Omdat zij geen enkele hoop had, was zij ernstig verslaafd geraakt aan alcohol en drugs. Toen zij na presymptomatische diagnostiek vernam dat zij geen draagster was, kon zij dit nauwelijks geloven, en werd zij depressief door het idee dat zij haar hele leven had vergooid.

2. Begeleiding van de drager bij de besluitvorming inzake eventuele preventie.

De arts zal de eventuele mogelijkheden tot preventie met de drager bespreken. Het spreekt vanzelf dat dit op een evenwichtige manier dient te gebeuren: als er verschillende preventieve opties zijn, moet de hulpvrager daarover worden geïnformeerd, op een dusdanige manier dat hij met kennis van de relatieve voor- en nadelen van deze opties een eigen keuze kan maken. Het is van belang dat de cliënt begrijpt dat de effectiviteit van de verschillende handelingsopties (periodiek medisch onderzoek, preventieve chirurgie, chemopreventie, aanpassing van de leefstijl) vooralsnog niet bewezen is.

De optie van preventieve chirurgie, met name profylactische borstamputatie, leidt (ook in de populaire media) regelmatig tot beroering. Sommige critici veroordelen dergelijke drastische ingrepen bij gezonde vrouwen als 'bad medicine'. (Misschien verklaart dit waarom deze optie niet wordt genoemd in een stellingname met betrekking tot predictief testen op BRCA-mutaties van de ethische commissie van Duitse 'Gesellschaft für Human-

genetik'.⁷⁰) Op deze kritiek valt wel wat af te dingen. Immers, al bestaat over de effectiviteit van preventieve chirurgie bij draagsters nog geen volledige duidelijkheid, er is een realistische hoop dat zodoende de mortaliteit ten gevolge van borstkanker sterk wordt beperkt. Bovendien is het niet onredelijk dat draagsters die al enkele verwanten aan deze aandoening verloren hebben, en van wie men moet aannemen dat zij een zeer hoog 'life time' risico hebben op borstkanker, onvoldoende vertrouwen hebben in periodiek medisch onderzoek, aangezien het restrisico op overlijden aan borstkanker bij deze strategie (met de tot nog toe gehanteerde methoden) wordt geschat op ongeveer 25%. Chemopreventie middels tamoxifen beperkt de kans op het krijgen van borstkanker wellicht met ongeveer 50% - maar dan is er nog altijd een sterk verhoogd risico. Het is tegen deze achtergrond invoelbaar dat een aantal draagsters preventieve chirurgie ervaart als het minste van twee kwaden.

Het spreekt vanzelf dat het aankaarten van deze optie met tact dient te gebeuren. Alleen al de suggestie kan voor een aantal vrouwen shockerend zijn. Terecht stelt de American Society of Clinical Oncology (ASCO): 'While prophylactic surgery is an accepted part of the management of some cancer predisposition syndromes (eg, MEN 2a), discussion of these options should be highly individualized in hereditary breast/ovarian cancer.'⁷¹

Het gegeven dat een aantal draagsters kiest voor preventieve chirurgie terwijl de effectiviteit daarvan nog niet bewezen is doet sommige critici twijfelen aan de waarde van predictief testen op de aanleg voor borstkanker. Men moet in dit verband echter bedenken dat sommige vrouwen met een risico van 50% op dragerschap, die reeds een afspraak hadden gemaakt om hun borsten te laten amputeren, deze afspraak konden annuleren toen bleek dat zij geen draagster zijn. Uit een recente Amerikaanse studie blijkt dat ongeveer een kwart van de vrouwen die geen draagster bleken te zijn voorafgaand aan de test serieus preventieve chirurgie had overwogen, en dat deze vrouwen na het ontvangen van de gunstige uitslag allemaal daar van af zagen.⁷²

Een pleidooi voor evenwichtige informatie aan dragers over de diverse preventieve opties lijkt een open deur. De literatuur laat echter zien dat het regelmatig schort aan de evenwichtigheid van de te verstrekken informatie. Zo zijn de aanbevelingen met betrekking tot primaire en secundaire preventie van het LFS van de werkgroep van Li op onderdelen te 'optimistisch'.⁷³ Gegeven de twijfel aan de preventieve waarde van de beperking van de blootstelling aan carcinogenen door dragers van LFS is het van belang om geen valse hoop of overspannen verwachtingen te wekken. Hetzelfde geldt voor periodiek medisch onderzoek van dragers van een p53 kiembaanmutatie. Dit wordt, zoals gezegd, ernstig bemoeilijkt door het brede spectrum van mogelijke tumoren en de variabele 'age of onset' van LFS.

Volgens de Amerikaanse genetica Weber, wordt vele draagsters van BRCA-mutaties preventieve chirurgie en/of intensief periodiek onderzoek geadviseerd 'on the basis of physician bias rather than fact'.⁷⁴ Mij is geen onderzoek terzake onder Europese hulpverleners bekend. Het valt echter wel op dat er (ook hier) aanzienlijke verschillen bestaan

tussen de diverse centra wat betreft het percentage draagsters dat opteert voor preventieve chirurgie. In sommige Nederlandse centra kiest ruim de helft (bijna 60%) van de draagsters voor preventieve mastectomie.⁷⁵ In andere centra echter kiest slechts een (kleine) minderheid voor deze ingreep.

3. Een 'overall benefit' van predictief testen op dragerschap van borst-/eierstokkanker, LFS, en andere later in het leven optredende ziekten mag niet worden verondersteld.

Voorafgaand aan de introductie van een testprogramma moet een research-protocol worden ontwikkeld, waarin is aangegeven hoe men de effecten van de test op het welbevinden van de betrokkenen gaat meten. De introductie van testen op dragerschap van HD kan hier als navolgenswaardig voorbeeld dienen.

Al kan deelname aan research/evaluatiestudies niet verplicht worden gesteld voor degenen die zich laten testen op dragerschap van borst-/eierstokkanker of LFS (zie sectie A), het is van belang dat hulpvragers zich realiseren dat research rond de voor- en nadelen van zowel predictief testen als de verschillende preventieve opties van groot belang is. Cruciale medische en psychosociale vragen moeten worden beantwoord, onder andere met betrekking tot de positief voorspellende waarde van de test, genotype-fenotype-correlaties, de precieze effectiviteit van de verschillende preventieve opties, en de psychologische impact van het ondergaan van de test, niet alleen door volwassen vrouwen, maar ook door mannen en 'geëmancipeerde' minderjarigen.⁷⁶ Men mag niet veronderstellen dat de resultaten van psychologisch evaluatie-onderzoek rond pre-symptomatische diagnostiek van HD automatisch zullen gelden voor predictief onderzoek naar andere 'late onset' ziekten met een slechte prognose, zoals LFS. Zo valt niet uit te sluiten dat kennis van eigen dragerschap van een p53 mutatie ingrijpendere psychische effecten heeft, alleen al omdat de ziekte zich vaak op veel jongere leeftijd openbaart (dan HD). Tegen deze achtergrond is 'ziekte-specifieke' research noodzakelijk.

Ook op fundamenteel-wetenschappelijk niveau bestaan vragen, die mogelijk klinisch relevant zijn, bijvoorbeeld: functioneren BRCA1 en -2 als zogenaamde 'caretaker' genen, die betrokken zijn bij het repareren van DNA schade ('DNA repair') - en zo ja, vergroten mutaties in deze genen dan het gezondheidsrisico van blootstelling aan straling?⁷⁷

Wat betreft de evaluatie van de effectiviteit van mogelijke preventieve opties is een waarschuwing op zijn plaats. Onderzoekers hebben belang bij de bereidheid van geteste personen om deel te nemen aan langlopende evaluatie-studies. Het kan in dat verband van belang zijn dat dragers bereid zijn over een lange periode hun leefstijl aan te passen, dit bijvoorbeeld met het oog op de preventie het LFS. De geneticus Baird wijst tegen deze achtergrond op de noodzaak van voortdurende begeleiding en 'reinforcement'.⁷⁸ De belangen van de arts/onderzoeker vallen echter niet noodzakelijk samen met de belangen van de drager. Zo kan een 'at risk' persoon de test ondergaan primair of uitsluitend met het oog op het maken van een geïnformeerde keuze rond de voortplanting. Het is bovendien denkbaar dat iemand niet van plan is om zijn leefstijl langdurig onder een

streng medisch regime te plaatsen, zeker niet als de preventieve waarde van een aangepaste leefstijl onzeker is en/of de betreffende aanpassingen zelf als belastend worden ervaren. De grens tussen een verstandig advies en ongerechtvaardigde 'gezondheidsdrang' moet nauwlettend worden bewaakt.

7.3.3 Bevolkingsonderzoek?

Kiembaanmutaties in BRCA-genen komen relatief frequent voor. (Zoals gezegd is in Nederland naar schatting 1 op de 200 tot 1 op de 1000 mensen drager van een BRCA-mutatie.) Tegen deze achtergrond is een aantal deskundigen van mening dat erfelijkheidsvoorlichting en genetische screening door 'de medische genetica van borstkanker' een vaste plaats zullen verwerven in 'primary care and mainstream medicine'.⁷⁹ Reeds vóór de ontdekking van BRCA werd door velen gespeculeerd over en door sommigen gepleit voor bevolkingsonderzoek naar dragerschap van BRCA-mutaties; door een grootschalig aanbod van deze testen zou, zo hoopte men, de mogelijkheden tot preventie van borst-/eierstokkanker optimaal kunnen worden benut. Wellicht ten overvloede wijs ik er op dat dit bevolkingsonderzoek het reeds bestaande bevolkingsonderzoek naar borstkanker (in casu mammografie voor vrouwen van 50-70 jaar) niet zou vervangen, maar aanvullen. Het nieuwe bestaat hierin dat mensen die *in de toekomst* waarschijnlijk een erfelijke vorm van borst- en eierstokkanker zullen krijgen tijdig kunnen worden geïdentificeerd. Wat te denken van dit aanvullend genetisch bevolkingsonderzoek?

Overheerste wellicht in het verleden optimisme wat betreft de door screeningsprogramma's te behalen gezondheidswinst, sinds enige jaren is er een toenemende aandacht voor de gevaren en risico's ervan. Deze kentering ligt mede ten grondslag aan de politieke discussie in ons land, die in 1992 resulteerde in de Wet bevolkingsonderzoek (Wbo).⁸⁰ Doel van de Wbo is het beschermen van de bevolking tegen gevaren voor de gezondheid van bevolkingsonderzoek. Bij gezondheid moet men ook denken aan de geestelijke gezondheid en het welbevinden. Het middel om dit doel te bereiken is een vergunningstelsel. Enkele vormen van bevolkingsonderzoek zijn in de Wbo aangeduid als vergunningplichtig, namelijk: 'bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is...'. Overigens geeft de wet aan de minister de bevoegdheid om, wanneer het belang van de volksgezondheid dat vordert, ook andere vormen van bevolkingsonderzoek als zijnde vergunningplichtig aan te wijzen.

Bevolkingsonderzoek naar dragerschap van BRCA1-mutaties zou volgens de Wbo vergunningplichtig zijn. Het is krachtens de Wbo de taak van de Gezondheidsraad om aan de minister te adviseren of, en zo ja onder welke voorwaarden, een vergunning zou mogen worden afgegeven. De betreffende commissie (de commissie Wbo) zal bij de toetsing van

eventuele toekomstige voorstellen voor bevolkingsonderzoek naar BRCA-mutaties onder andere gebruik maken van de door de Gezondheidsraadcommissie 'Genetische screening' geformuleerde criteria.⁸¹ In een eerdere publicatie heb ik verdedigd dat grootschalig bevolkingsonderzoek naar BRCA-mutaties prematuur en dus onverantwoord zou zijn.⁸² Ik beperk mij hier tot het aanstippen van enkele argumenten voor dit afwijzende standpunt.

Verantwoorde beslissingen over het al dan niet introduceren van een bevolkingsonderzoek behelzen een complexe afweging. Richtinggevend is vooral dat de bevolkingsgroep aan wie het aanbod van een test wordt gedaan de legitieme verwachting heeft dat participatie in het screeningsprogramma iets oplevert in termen van handelingsopties, vooral: dat men, door de test te ondergaan, 'beter af' is. Wat betreft een eventuele screening op de BRCA1-mutatie bestaan op dit punt vooralsnog de nodige onzekerheden en problemen.

Ten eerste: is een (voldoende) betrouwbare screeningstest beschikbaar? BRCA1 en -2 kennen een zeer groot aantal verschillende mutaties. Naarmate het aantal mutaties dat via de screeningstest kan worden opgespoord kleiner is, stijgt het aantal fout-negatieve uitslagen.

Ten tweede: de penetrantie van de vele verschillende BRCA-mutaties is nog onduidelijk. Dit interpretatieprobleem speelt al in de counseling van leden van 'belaste' families, maar wordt nog groter als men in de algemene bevolking (bij gezonde personen zonder familiegeschiedenis van borstkanker) zou gaan testen op BRCA-mutaties.⁸³

Ten derde: eerst moet (meer) duidelijkheid ontstaan over de relatie genotype-fenotype, concreet: is het zo dat sommige mutaties (vrijwel) alleen predisponeren voor borstkanker, en andere voor zowel borst- als eierstokkanker? Het starten van een bevolkingsonderzoek zonder wetenschap op dit punt is, gezien de implicaties ervan voor de door draagsters te nemen preventieve maatregelen (bijvoorbeeld: 'wel of geen ovariëctomie?'), onverantwoord.

Ten vierde: zoals gezegd, is vooralsnog van geen van de beschikbare preventieve opties de waarde echt bewezen. Van belang is dat eerst vast komt te staan dat presymptomatische diagnostiek van dragerschap, gevolgd door regelmatig medisch onderzoek van de draagster, eventueel chirurgisch ingrijpen of chemotherapie, leidt tot een aanzienlijke reductie van de morbiditeit en/of mortaliteit.

Ten vijfde: een screeningsprogramma mag pas worden gestart indien gewaarborgd is dat in de (grote) behoefte aan pre- en post-test counseling kan worden voorzien. De huidige capaciteit is in ieder geval volstrekt ontoereikend.

Ten zesde: onduidelijk is of informed consent (mede gezien de complexiteit van predictief testen op BRCA-mutaties) wel haalbaar in het kader van een grootschalig screeningsprogramma.⁸⁴

Punt zeven: de doelgroep van een eventuele screening op BRCA-mutaties is niet op voorhand duidelijk. De literatuur concentreert zich om voor de hand liggende redenen op de identificatie van draagsters. Maar moet men de test, indien men gaat screenen, niet

ook aan mannen aanbieden? Een argument daarvoor zou kunnen zijn dat wetenschap omtrent dragerschap van belang kan zijn in verband met beslissingen inzake voortplanting. Dit argument lijkt echter niet overtuigend in het licht van de bevinding dat leden van 'at risk' families slechts zelden vragen om presymptomatische diagnostiek van erfelijke borstkanker in verband met voortplantingskeuzen.

En tenslotte: hoewel mogelijke kostenbesparingen op zich geen reden zijn om een screeningsprogramma te starten, en omgekeerd de (meer-)kosten van een screeningsprogramma op zich geen reden zijn om van screening af te zien, zijn de economische aspecten wel van belang voor de besluitvorming. Het beginsel van de verdelende rechtvaardigheid vereist immers dat de schaarse middelen die beschikbaar zijn voor de gezondheidszorg worden aangewend voor zaken die hoog scoren op de prioriteitenlijst. Bij de inschatting van de kosten van een bevolkingsonderzoek op dragerschap van BRCA-mutaties moeten ook de kosten worden verdisconteerd van een borstreconstructie bij draagsters die een profylactische amputatie hebben ondergaan. Een probleem is wellicht dat de kosten van een screeningsprogramma betrekkelijk vroeg kunnen worden ingeschat, terwijl de effectiviteit en de (financiële) baten ervan pas laat zullen blijken.

Alles overziend is mijn scepsis ten aanzien van bevolkingsonderzoek op dragerschap van BRCA-mutaties eerder groter geworden dan geringer. Een van de redenen daarvoor is de toegenomen onduidelijkheid omtrent de penetrantie van BRCA-mutaties (met name in de algemene bevolking). Mocht in de toekomst blijken dat de argumenten voor dergelijk bevolkingsonderzoek serieuze(r) overweging verdienen, dan moet in ieder geval, conform het algemeen geldende uitgangspunt wat betreft genetische screening, eerst een pilot studie (proefbevolkingsonderzoek) plaats vinden om meer zicht te krijgen op de 'pros and cons' van bevolkingsonderzoek.

7.4 Besluit: het belang van educatie

Vrijwel iedere publicatie in de medische vakliteratuur bevat een pleidooi voor educatie. Dit geldt ook voor studies op het gebied van 'de medische genetica van kanker'. Wie pleit voor meer educatie oogst altijd bijval - geen wonder, want welk weldenkend mens is daar nou tegen? Zodra men het niveau van het 'vrijblijvend-algemene' verlaat, rijzen onmiddellijk enkele vragen, zoals: Wie moet eigenlijk worden 'opgevoed'? Wat is eigenlijk de inhoud van de bepleite educatie - en waartoe dient deze eigenlijk? Met andere woorden: Wat is de doelgroep? Wat is de 'les'? En wat het doel?

Als doelgroepen van educatie ziet men veelal 'de bevolking' en de hulpverleners. Bij de inhoud van de educatie denkt men primair of uitsluitend aan (menselijke) 'erfelijkheid', oftewel de genetische achtergrond en implicaties van allerlei ziekten, in casu erfelijke tumoren. Is dat alles? Dat hangt denk ik vooral af van het doel dat men heeft. Wie het

van belang vindt dat op alle niveaus op een verantwoorde, weloverwogen, manier met informatie over erfelijkheid en genetische technieken wordt omgegaan, zal van mening zijn dat een integrale educatie nodig is, dit is een educatie waarin ook de 'meta-genetische' aspecten expliciet aan de orde komen. Wie een integrale educatie voorstaat, zal bovendien pleiten voor een verbreding van de doelgroepen van educatie. Het onderstaande bevat slechts enkele globale ideeën.

Er zijn minstens vier doelgroepen: 1) de bevolking, 2) hulpverleners (met name de niet-klinisch-genetici), 3) onderzoekers op het gebied van de genetica, en 4) de politiek. Doel en inhoud van de educatie verschillen uiteraard per doelgroep.

1. Educatie van de 'bevolking'

Educatie van de bevolking (via onderwijs, media, etcetera) heeft een meerledig doel. Een *eerste* doel is al genoemd: het bevorderen van een geïnformeerde, weloverwogen, keuze over het al dan niet gebruik maken van de talrijke nieuwe mogelijkheden van het erfelijkheidsonderzoek. Mensen zullen daartoe minstens globaal moeten weten hoe de erfelijkheid van de mens 'werkt', en wat er tegenwoordig zoal mogelijk is, met name op het gebied van genetische diagnostiek. Goede educatie draagt bij aan een beter begrip van de nieuwe technieken, inclusief van de beperkingen en psychosociale risico's ervan. Een belangrijke 'spin off' van educatie is dat het leidt tot beter begrip van de inhoud en implicaties van individuele erfelijkheidsvoorlichting, en dus tot een grotere effectiviteit daarvan (zie 7.3.2).

Een *valkuil* is de verwachting dat door goede informatie méér mensen gebruik zullen maken van de beschikbare voorspellende testen. Interessant in dit verband is de bevinding van een groep Britse onderzoekers: individuen die uitvoeriger waren voorgelicht over de test op dragerschap van cystische fibrose lieten zich minder vaak onderzoeken dan anderen.⁸⁵

Een tweede doel is het bevorderen van een mondige deelname van burgers aan het maatschappelijk debat over 'genetische geneeskunde'. Deze doelstelling vraagt uiteraard om een brede invulling van de educatie: niet alleen 'the facts', maar óók informatie over de historische, psychosociale, ethische, en maatschappelijke aspecten. Belangrijke thema's zijn onder andere de geschiedenis van de eugenetische beweging, en de ideologie van het genetisch reductionisme en -determinisme.

2. Educatie van hulpverleners

Educatie van hulpverleners dient de optimalisering van de hulpverlening. Artsen moeten ten eerste toegerust zijn om algemene vragen van de patiënt en diens verwanten over erfelijkheid te beantwoorden, en om de genetische dimensie van aandoeningen en afwijkingen te onderkennen. Voor het belang van het aankweken van een '*genetische attitude*' verwijs ik naar de oratie van Beemer.⁸⁶ Goed hulpverlenerschap vraagt ook dat 'de gewone dokter' zijn beperkingen kent, en waar nodig doorverwijst naar een Klinisch Genetisch

Centrum.

Ook hier wil ik de noodzaak van integrale educatie benadrukken, met bijzondere aandacht voor de psychosociale en ethische aspecten. Dit is om te beginnen van belang voor hulpverleners die zich bezig houden met de 'alledaagse' erfelijkheidsvoorlichting in verband met de voortplanting. Zoals eerder opgemerkt, zijn veel huisartsen, verloskundigen en gynaecologen voorstander van opvattingen over erfelijkheidsvoorlichting die op gespannen voet staan met het ondersteunende en niet-directieve karakter dat deze voorlichting zou moeten hebben (zie hoofdstuk 6). De educatie moet ook de psychosociale en ethische aspecten van bijvoorbeeld pre-symptomatische DNA-diagnostiek omvatten. Zijn hulpverleners wat dit betreft 'onder de maat', dan zijn zij niet in staat tot 'de zorg van een goed hulpverlener'.

3) Educatie van de onderzoekers

Ik denk hierbij vooral aan onderzoekers die zich bezig houden met *genetische research*, dit wil zeggen 'linkage studies' in families van patiënten, gericht op het identificeren ('isoleren') van genmutaties die, bijvoorbeeld, (kunnen) leiden tot erfelijke tumoren of tumorsyndromen. De noodzakelijke educatie betreft vooral de ethische en psychosociale aspecten van deze research. Dit is met name van belang als het gaat om research naar de genetische achtergrond van later in het leven optredende, niet of moeilijk behandelbare ziekten, zoals LFS en verschillende vormen van dementie. Onderzoekers onderschatten vaak de belasting van participatie in genetische research.⁸⁷ Het benaderen van verwanten met de vraag om te participeren in 'linkage studies' kan betekenen dat zij voor het eerst vernemen dat zij zelf een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een onbehandelbare aandoening. Ik denk bovendien dat de voordelen van genetic research voor de deelnemers *zelf* nogal eens worden overdreven.

De te maken afwegingen van 'risks and benefits' zijn complex. Een medisch-ethische commissie zal onderzoeksprotocollen vooraf moeten toetsen. Dit ontslaat de onderzoekers natuurlijk niet van hun eigen verantwoordelijkheid voor het 'ethisch gehalte' van het onderzoek. Regelmatig zullen zich tijdens het onderzoek onverwachte ethische problemen voordoen, waarvoor 'ad hoc' een oplossing moet worden gevonden. Dit vereist ethische training.

Educatie van onderzoekers dient ten tweede een goed besef van de maatschappelijke impact van de (voorlopige) bevindingen van 'genetic research'. Onderzoekers moeten zich er bijvoorbeeld rekenschap van geven dat de presentatie van (voorlopige) onderzoeksresultaten in de bevolking gemakkelijk kan leiden tot gevaarlijke simplificaties, waarbij bijvoorbeeld overdreven belang wordt toegekend aan genetische risicofactoren bij het ontstaan van ziekten.⁸⁸

4) Educatie van 'de politiek'

Deze educatie dient vooral een adequate beleidsontwikkeling en regulering. Onder andere

de Gezondheidsraad heeft hier een belangrijke informerende taak. Beleid dat niet stoelt op kennis van zaken is bij voorbaat dubieus. Het is evident dat de perikelen rond de Wbo - met name de onduidelijkheden omtrent de reikwijdte ervan - voor een deel voorkómen hadden kunnen worden als de politiek bij de voorbereiding van de wet beter gebruik had gemaakt van de beschikbare expertise. Eén thema dat in de nabije toekomst nadere discussie vergt is de ethiek en regulering van systematisch of 'collectief gericht' familie-onderzoek ('cascade' screening), bijvoorbeeld in verband met bepaalde erfelijke vormen van kanker. Dergelijk 'collectief-gericht' familie-onderzoek is volgens de Gezondheidsraadcommissie WBO bevolkingsonderzoek in de zin van de Wbo.⁸⁹

De snelle ontwikkeling van het erfelijkheidsonderzoek vraagt om een 'education permanente' op verschillende niveaus. Adequate educatie behelst én overstijgt de medisch-genetische en technische aspecten.

Een ingekorte versie van dit hoofdstuk lag ten grondslag aan hoofdstuk 3 van het rapport 'Artsen en Genen' van de KNMG-commissie Medische Ethiek (1997).

Noten

1. Bootsma A, Cornelisse C, De Klein A. Oncogenen, tumorsuppressiegenen en de medische genetica van kanker. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1992;136:1009-1013.
2. Zie bijvoorbeeld: Caldas C. Molecular assessment of cancer. British Medical Journal 1998;316: 136-1363; Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998.
3. Zie: Zwieter M van, Have H ten. Geneticalisering: een nieuw concept. Medisch Contact 1998;53:398-400.
4. Li FP, Garber JE, Friend SH. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer prone individuals. Journal of the National Cancer Institute 1992;84:1156-1160.
5. Menko FH, Nooy MA, Vasen HFA. Erfelijke mutaties in het p53-tumorsuppressor-gen: betekenis voor de klinische praktijk. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1996;26:1347-1350; Wert G de. Predictief testen op p53-mutaties: ethische overwegingen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1996;140:1350-1353.
6. International Huntington Association and World Federation of Neurology. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. Neurology 1994;44:1533-1536.
7. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. American Journal of Human Genetics 1998;62:676-689.
8. Gezondheidsraad. Commissie DNA-diagnostiek, a.w.
9. Ibid.. In een recent artikel wordt het risico van draagsters op het krijgen van borstkanker geschat op ongeveer 50%, en het risico op ovariumkanker op ongeveer 16%. (Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. New England Journal of Medicine 1997;336:1401-1408.) Of deze bevinding bredere strekking heeft is echter niet duidelijk.
10. Gezondheidsraad. Commissie DNA-diagnostiek, a.w.

11. Meijers-Heijboer EJ. Erfelijkheidsadvies van erfelijke borst- en ovariumkanker. In: presymptomatische DNA-diagnostiek voor erfelijke, later in het leven optredende, ziekten. Rotterdam: PAOG, 1996, 15-17.
12. Birch JM. Li-Fraumeni Syndrome. *European Journal of Cancer* 1994;30A:1935-41.
13. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *Journal of the American Medical Association* 1997;277:997-1003.
14. Geel van AN, Rutgers EJT, Vos-Deckers GC, et al. Vrouwen met erfelijk risico op borstkanker: consensus van chirurgische vertegenwoordigers van de werkgroepen voor erfelijke tumoren ten aanzien van intensieve controle, diagnostiek en preventieve ablatie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997;141:-874-877.
15. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1999;340:77-84.
16. Editorial. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. *British Medical Journal* 1998;316:1181-1182.
17. Li et al., a.w.
18. WMA proposal on predictive medicine. *Bulletin of Medical Ethics*, nov. 1995, 5-6.
19. Wright S. It's a yo-yo-type of existence. In: Marteau Th, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press 1996, 5-7.
20. Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1993 (proefschrift).
21. Codori A-M, Hanson R, Brandt J. Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 1994;54:167-173.
22. Weber B. Breast cancer susceptibility genes: current challenges and future promises. *Annals of Internal Medicine* 1996;124:1088-90.
23. Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing - advances and retreats. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:955-957.
24. Andrews LB. DNA testing, banking, and individual rights. In: Knoppers BM, Laberge CM, eds., *Genetic screening. From newborns to DNA typing*. Amsterdam, etc.: Excerpta Medica, 1990, 217-242. Voor een uitvoerige beschouwing over het gebruik van lichaamsmateriaal in de gezondheidszorg verwijst ik naar: Gezondheidsraad: Commissie Lichaamsmateriaal voor bijzondere doeleinden. Naar goed gebruik. Lichaamsmateriaal in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
25. European Community Huntington's Disease Collaborative Study Group. Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: a European community collaborative study. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:1028-1035.
26. DeGrazia D. The ethical justification for minimal paternalism in the use of the predictive test for Huntington's disease. *Journal of Clinical Ethics* 1991;2:219-228.
27. Dudok de Wit AC. To know or not to know; The psychological implications of presymptomatic DNA-testing for autosomal dominant inheritable late onset disorders. EUR, 1997 (proefschrift).
28. Binedell J, Soldan JR, Harper PS. Selection for presymptomatic testing for Huntington's disease: who decides? *Journal of Medical Genetics* 1996;33:173-174.
29. Uitvoerig hierover: Berghmans R. Om bestwil. Paternalisme in de psychiatrie. Een gezondheids-ethische studie. Amsterdam: Thesis Publishers, 1992 (dissertatie).
30. Lynch HT, Lemon SJ, Durham C, et al. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results. *Cancer* 1997;79:2219-28.
31. Zie bijvoorbeeld: Michie S, McDonald V, Bobrow M, et al. Parents' responses to predictive genetic testing in their children: report of a single case study. *Journal of Medical Genetics* 1996;33:313-318; Michie S. Predictive genetic testing in children: paternalism or empiricism? In: Marteau Th, Richards M, eds., *The*

- troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 177-183.
32. Li et al. a.w.
 33. Li FP, Fraumeni JF. Predictive testing for inherited mutations in cancer-susceptibility genes. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:1203-1204.
 34. Zie bijvoorbeeld: Tibben A, Stevens M, Wert G de, et al. Preparing for presymptomatic DNA testing for early onset Alzheimer's disease/cerebral haemorrhage and hereditary Pick disease. *Journal of Medical Genetics* 1997;34:63-72; Kodish E, Wiesner GL, Mehlman M, Murray T. Genetic testing for cancer risk. How to reconcile the conflicts. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:179-181.
 35. Zo bijvoorbeeld: Visco FM. Commentary on the ASCO statement on genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:1737.
 36. Wert G de. Erfelijkheidsadviesing. Taak en kopzorgen van de counselor. In: Have H ten, et al., red., *Ethiek en recht in de gezondheidszorg*. Kluwer, 1990, XVI, 101-118.
 37. World Federation of Neurology: Research Committee Research group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington disease molecular genetics predictive test. *Neurol Sci* 1989;94:327-332.
 38. International Huntington Association and World Federation of Neurology, a.w.
 39. Gert B. Applying morality to the nine Huntington cases; an alternative model for genetic counseling. In: Gert B, Berger EM, Cahill GF, et al., eds., *Morality and the New Genetics*. Boston (etc.): Jones and Bartlett, 1996, 97-123.
 40. Gevers JKM. Genetic testing: The legal position of relatives of test subjects. *Med Law* 1988;7:161-166.
 41. Gevers JKM. Voorspellend Medisch Onderzoek. Rechtbescherming. Preadvies uitgebracht ten behoeve van de jaarvergadering van de Vereniging voor Gezondheidsrecht, 19 april 1996.
 42. Science and Technology Committee. Human genetics: The science and its consequences. Third report, Volume I. London: HMSO, 1995.
 43. Zie: Bleiker EMA, Aaronson NK, Menko FH, et al. Genetic counseling for hereditary cancer: a pilot study on experiences of patients and family members. *Patient Education and Counseling* 1997;32:107-116.
 44. Zie: Wagner TMU, Ahner R. Just a choice or a step in the wrong direction? *Human Reproduction* 1998;13:1125-1126; Yagel S, Anteby E. A rational approach to prenatal screening and intervention. *Human Reproduction* 1998;13:1126-1127.
 45. Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Directorate of Legal Affairs, Strasbourg, November 1996.
 46. De Grazia, a.w.
 47. Schneider KA, Patenaude AF, Garber JE. Testing for cancer genes: Decisions, decisions. *Nature Medicine* 1995;1:302-303.
 48. Zie bijvoorbeeld: Julian-Reynier C, Eisinger F, Vennin P, et al. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *Journal of Medical Genetics* 1996;33:731-736; Meijers-Heijboer EJ, Geel AN van, Klijn JGM, et al. Uptake of presymptomatic DNA-test for BRCA1 and BRCA2 mutations; experiences in Rotterdam from 1994-1996. (abstract of a paper presented at the Fourth international meeting on psychosocial aspects of genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer, Rotterdam, June 24th, 1997).
 49. Freedman TG. Genetic susceptibility testing. A therapeutic illusion? *Cancer* 1997;79:2063-2065. Uit een enquête van Julian-Reynier c.s. blijkt dat ruim 96% van de betreffende vrouwen er van uit gaat dat zij baat zullen hebben bij de preventieve opties. (Julian-Reynier et al., a.w.) Zie ook: Zatz J. I am definitely having it done. In: Marteau, Richards, a.w., 27-31.

50. Lynch et al., a.w. Een dergelijke irrationele toedeling van genetische risico's ('pre-selectie') kan ook plaatsvinden op basis van 'birth order': 'When I was young, my mother attributed her own breast cancer diagnosis to birth order. She talked about being the affected first-born daughter of an affected first-born daughter of an affected first-born daughter. She told me that as a first-born daughter in this line, I should expect to encounter the disease as well.' Zie: Macke E. A family history of breast and ovarian cancer. In: Marteau, Richards, a.w., 31-37.
51. Dudok de Wit AC, Tibben A, Frets PG, et al. BRCA1 in the family: a case description of the psychological implications. *American Journal of Medical Genetics* 1997;71:63-71.
52. Faden RR, Beauchamp TL. A history and theory of informed consent. Oxford: Oxford University Press, 1986.
53. Uitvoerig hierover: Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. (Consensus Statement) *Journal of the American Medical Association* 1997;277:1467-1474.
54. Tibben et al, a.w. (zie noot 34).
55. Faden, Beauchamp, a.w.
56. Geller et al., a.w.
57. Dudok de Wit AC, Meijers-Heijboer EJ, Tibben A, et al. Effect on a Dutch family of predictive DNA-testing for hereditary breast and ovarian cancer. *Lancet* 1994;344:197 (letter).
58. Copley TT, Wiggins S, Dufrasne S, et al. Are we all of one mind? Clinicians' and patients' opinions regarding the development of a service protocol for predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics* 1995;58:59-69.
59. Zie bijvoorbeeld: Vries B de. The fragile X syndrome. Clinical, genetic and large scale diagnostic studies among mentally retarded individuals. Rotterdam, 1997 (proefschrift).
60. Gezondheidsraad. Commissie DNA-diagnostiek, a.w.
61. Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. 's-Gravenhage, 1989.
62. International Huntington Association and World Federation of Neurology, a.w. Het toegevoegde commentaar stelt: 'Only in the most exceptional circumstances, i.e. prolonged coma, death, etc., may information about the test result, if so requested, be provided to family members.' Zie ook: Lennox A, Karlinsky H, Meschino W, et al. Molecular genetic predictive testing for Alzheimer's disease: deliberations and preliminary recommendations. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:126-147.
63. Zie bijvoorbeeld: Adams J. Confidentiality and Huntington's chorea. *Journal of Medical Ethics* 1990;16:196-199.
64. Wertz DC, Fletcher JC, eds., *Ethics and human genetics: a cross-cultural perspective*. Heidelberg: Springer Verlag, 1989. Uit een vervolgonderzoek onder Canadese hulpverleners blijkt overigens dat er in deze groep een toenemende steun is voor het respecteren van het beroepsgeheim. Zie hiervoor: Wertz D. Professional perspectives: a survey of Canadian providers. *Health Law Journal* 1995;3:59-130.
65. Adam S, Wiggins S, Whyte P, et al. Five years study of prenatal testing for Huntington's disease: demand, attitudes, and psychological assessment. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:549-556.
66. Gert a.w.
67. Tibben, a.w. (zie noot 20)
68. Bleiker et al., a.w.
69. Lynch et al., a.w.
70. Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der GfH. Stellungnahme zur Entdeckung des Brustkrebsgens BRCA1. *Med. Genetik* 1/1995, 8-10.
71. American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:1730-6.

72. Lynch et al., a.w.

73. Li et al., a.w. Ten onrechte suggereren Burke c.s. dat er een link is tussen enerzijds de mate van zekerheid met betrekking tot de effectiviteit van aanpassing van de leefstijl en anderzijds het gewicht van het beginsel van respect voor autonomie: '... sufficient explanation should be provided concerning the uncertainty of benefits in cancer risk reduction to permit latitude for individual choice.' (Burke et al., a.w.) Ook als de effectiviteit van aanpassing van de leefstijl bewezen is, geldt het beginsel van respect voor autonomie.

74. Weber, a.w.

75. Meijers-Heijboer et al., a.w.

76. De Gezondheidsraadcommissie 'DNA-diagnostiek' licht het belang van langdurig onderzoek als volgt toe: 'Enerzijds dient men terughoudend te zijn met het introduceren van diagnostische (bedoeld is: predictieve, GdW) tests met grote implicaties waarvan het nuttig rendement nog niet is aangetoond, anderzijds kunnen met het wachten op volledig overtuigende onderzoeksresultaten vele jaren van mogelijke preventie verloren gaan. Hieraan kan tegemoet gekomen worden door predispositie-onderzoek in eerste instantie zoveel mogelijk te verbinden aan wetenschappelijk evaluatie-onderzoek.' Gezondheidsraad. Commissie DNA-diagnostiek, a.w. (zie noot 2)

77. Zie: Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761-3; Vaidya J, Baum M. Benefits and risks of screening mammography in women with BRCA1 and BRCA2 mutations (letter). *Journal of the American Medical Association* 1997;278:290.

78. Baird PA. Genetics and health care: a paradigm shift. *Perspectives in Biology and Medicine* 1990;33:203-213.

79. Voelker R. The genetic revolution: despite perfection of elegant techniques, ethical answers still elusive. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:2276-2277.

80. De Wbo trad in werking in 1996. Bij de toepassing van de Wet bevolkingsonderzoek rijzen ingewikkelde problemen, o.a. wat betreft de reikwijdte van de wet. (Zie hiervoor: Gevers JKM. Wetgever en screening: de perikelen rond de Wet bevolkingsonderzoek. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 1998; :126-133.) De oplossing van deze problemen is zo urgent dat is besloten de geplande evaluatie van de Wbo al per 1 juli 1998 te laten plaatsvinden (dus drie jaar eerder dan aanvankelijk gepland). Zie: Brief Minister VWS aan Voorzitter Tweede Kamer d.d. 27 november 1997.

81. Gezondheidsraad: Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.

82. Wert G de, De oorlog tegen kanker, de jacht op kankergenen en de speurtocht naar de ethiek. *Tijdschrift Kanker* 1994;18,nr.2:41-55. Conform: National Advisory Council for Human Genome Research. Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 1994;271:785. De recente vakliteratuur lijkt eensgezind wat betreft de overtuiging dat bevolkingsonderzoek op BRCA-mutaties (op zijn best) prematuur is. Zie bijvoorbeeld: Newman B, Mu H, Butler LM, et al. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:915-921; Kodish et al., a.w.

83. Newman et al., a.w.

84. Zie ook: Wert G de. Screening op dragerschap van cystische fibrose: een ethisch commentaar. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie* 1996;109:46-55; Kodish et al., a.w.

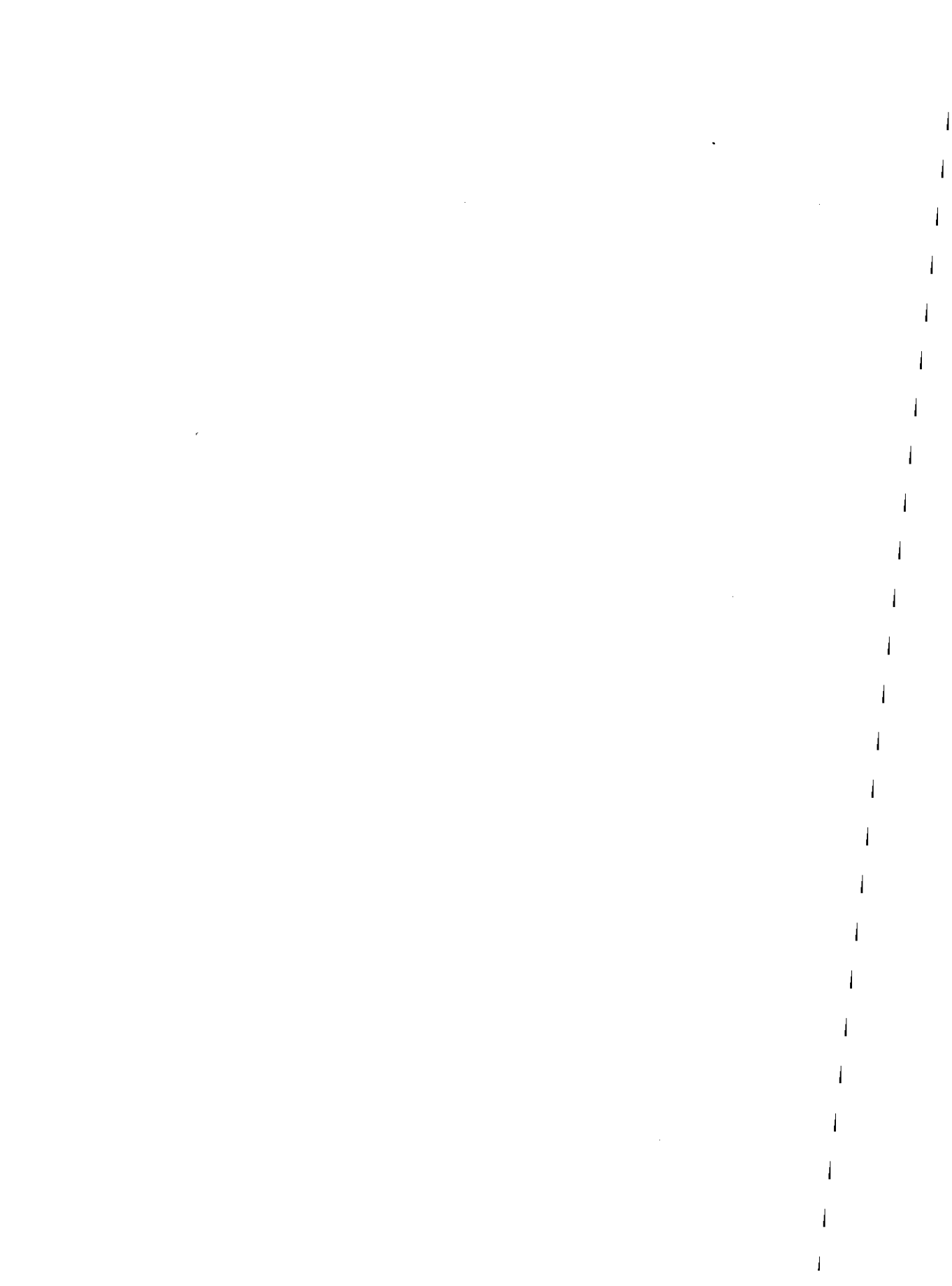
85. Thornton JG, Hewison J, Lilford RJ, Vail A. A randomised trial of three methods of giving information about prenatal testing. *British Medical Journal* 1995;311:1127-1130.

86. Beemer FA. Van poortwachter tot Mendel. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1997 (oratie).

87. Tibben et al., a.w. (zie noot 34). Zie ook: Stevens M, Wert G de, Niermeijer MF, et al. Once revealed, no more to be concealed: pitfalls in genetic research on neurodegenerative disease: the case of fronto-temporal dementia. In: Stevens M. Fronto-temporal dementia. A clinical and genetic-epidemiological study. Erasmus University Rotterdam, 1998 (proefschrift).

88. Dit is met name, maar niet uitsluitend, het geval als het gaat om onderzoek met betrekking tot 'behavioral genetics'. Het gevaar is, aldus de Amerikaanse geneticus McKusick, levensgroot aanwezig 'that the gap will be widened between what we (physicians, scientists, and public alike) think we know and what we really know. In the years to come, weak associations will be found between particular genomic constitutions and specific behavioral peculiarities Many of these, in the last analysis, will prove spurious. The significance of others, although statistically validated, will be blown out of all proportion, to the disadvantage of individuals and society as a whole.' (McKusick VA. The Human Genome Project: plans, status, and applications in biology and medicine. In: Annas GJ, Elias S, eds., Gene mapping. Using law and ethics as guides. New York/Oxford: Oxford University Press, 1992, 18-44.)

89. Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet Bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (2). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996. Systematisch familieonderzoek wordt onderscheiden van familie-onderzoek dat binnen de wettelijke eis van 'goed hulpverlenerschap' direct te relateren is aan de oorspronkelijke vraag om hulp van de adviesvrager.



8 PREDICTIEF GENETISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN: EEN ETHISCH MIJNENVELD

8.1 Inleiding

Nu ten gevolge van het 'Human Genome Analysis'-project steeds meer genen worden geïsoleerd nemen de mogelijkheden van genetisch testen navenant toe. Dit geldt uiteraard ook voor onderzoek bij kinderen. In dit verband zijn tenminste drie onderscheidingen van belang. Deze betreffen achtereenvolgens het doel, de schaal, en de context van het genetisch onderzoek.

Wat betreft het doel kan men denken aan:

- a. diagnostisch onderzoek;
- b. onderzoek naar dragerschap van autosomaal recessief erfelijke ziekten;
- c. predictief testen.

Wat betreft de schaal van het genetisch onderzoek bestaat het onderscheid tussen enerzijds het testen van individuen 'at risk' en anderzijds genetisch bevolkingsonderzoek, dat wil zeggen een systematisch aanbod van onderzoek naar de aanwezigheid van een erfelijke ziekte, de aanleg voor ziekte, of van dragerschap van een genetische afwijking die bij het nageslacht tot ziekte kan leiden, gedaan aan een bepaalde groep mensen die zelf nog geen aanleiding heeft om vanwege klachten of ongerustheid medische hulp te zoeken. In het Angelsaksisch taalgebied spreekt men respectievelijk van 'testing' en 'screening'. Tenslotte: wat betreft de context of 'setting' van het onderzoek kan men onderscheiden tussen testen binnen - en testen buiten de gezondheidszorg, bijvoorbeeld in het kader van een (aanvraag voor) adoptie.

De ethiek van genetisch onderzoek bij kinderen was tot voor kort een verwaarloosd thema. Voorzover het thema aan de orde kwam betrof het de klassieke pasgeborenen-screening. Een mogelijke verklaring voor de tot voor kort geringe aandacht voor de ethische vragen terzake is misschien de idee dat er bij het predictief testen van kinderen ethisch gezien niets nieuws aan de hand is. De nieuwe ontwikkelingen binnen de genetica betekenen volgens Wertz en Fletcher slechts een 'magnification process'.¹ De opvatting dat de moderne gentechnologie geen *nieuwe* problemen oproept is mijns inziens een onvoorstelbare enormiteit. Nieuwe problemen doen zich, zoals in het onderstaande moge blijken, onder andere voor bij het (predictief) testen van kinderen.

Pas sinds enige tijd wordt de noodzaak van een nadere ethische discussie ingezien. Zo achten zowel de Britse 'Nuffield Council on Bioethics' als de 'Committee of Ministers' van de Europese Gemeenschap 'special safeguards' nodig voor het testen van minderjarigen.² De introductie, in de jaren '80, van predictief testen op de ziekte van Huntington (HD) heeft ongetwijfeld gewerkt als een katalysator voor de verbreiding van dit inzicht.

Navolgenswaardig is het initiatief van een werkgroep van de Britse 'Clinical Genetics Society'. In een baanbrekend rapport geeft zij richtlijnen voor twee typen van genetisch onderzoek bij kinderen: predictief onderzoek op later in het leven optredende ziekten en onderzoek op dragerschap van (met name) autosomaal recessief erfelijke ziekten.³ De werkgroep pleit terecht voor verdere discussie.

Dit hoofdstuk is bedoeld als een bijdrage aan deze discussie, die in ons land nog maar nauwelijks van de grond is gekomen. Daarbij moeten zowel de 'materiële' (inhoudelijke) als procedurele aspecten aan de orde komen. Bij de materiële aspecten gaat het om vragen als: 'Wanneer is het testen van kinderen gerechtvaardigd?' en: 'Wat zijn de te hanteren criteria?'. Bij de procedurele aspecten gaat het om de vraag: 'Wie beslist?': Wie maakt uit of het onderzoek plaats vindt: de ouders, de arts, het (oudere) kind zelf, of (onder omstandigheden) de samenleving? Natuurlijk zijn ook bij procedurele vraag inhoudelijke waarden in het geding; wie bijvoorbeeld de waarde van 'gezinsprivacy' c.q. de autonomie van de ouders centraal stelt, zal een bepaalde procedure onderschrijven. Deze verwevenheid neemt niet weg dat de procedurele en inhoudelijke vragen moeten worden onderscheiden.

Ik beperk mij hier tot de ethiek van predictief genetisch onderzoek bij kinderen binnen de gezondheidszorg. De 'reikwijdte' van dit type onderzoek behoeft een nadere toelichting. Zoals bekend, kan men ziekten met een genetische component een plaats geven op een continuüm; aan het ene eind van het spectrum staan de ziekten die voortkomen uit een gendefect, waarbij omgevingsfactoren geen rol spelen: dragerschap van het betreffende defect betekent dat men met zekerheid de ziekte zal krijgen. Aan andere kant van het spectrum bevinden zich de ziekten die voortkomen uit een combinatie van een of meer genetische factoren én omgevingsfactoren; dragerschap van een dergelijke mutatie (een 'susceptibility gene') maakt dat iemand, afhankelijk van specifieke omgevingsfactoren, meer gevoelig is voor het krijgen van een bepaalde ziekte. Of de drager de ziekte zal krijgen is geenszins zeker. Predictief genetisch onderzoek kan betrekking hebben op alle aandoeningen die zich op dit continuüm bevinden. Het kan dus zowel gaan om onderzoek naar dragerschap van een monogene, autosomaal dominant erfelijke ziekte, als om onderzoek naar dragerschap van een multifactoriële, later optredende ziekte.

De term 'predictief' testen is dus enigszins verwarrend, omdat zij wordt gebruikt voor twee verschillende typen testen. Onder andere de Canadese 'Royal Commission on New Reproductive Technologies' heeft er daarom voor gepleit om dit onderscheid ook terminologisch tot uitdrukking te brengen.⁴ Onderzoek naar dragerschap van 'late onset' monogene ziekten kan men, aldus deze commissie, het best aanduiden als presymptomatische diagnostiek. Voor onderzoek naar dragerschap van genetische gevoeligheden voor multifactoriële ziekten stelt de commissie de term 'susceptibility testing' voor, een term die wellicht het best vertaald kan worden als 'vatbaarheidsonderzoek'. Anders dan deze commissie voorstelt, lijkt het mij onjuist om de term pre-symptomatische diagnostiek te reserveren voor onderzoek naar dragerschap van een (monogene) 'late onset' ('adult') ziekte. Dit

type diagnostiek kan immers óók betrekking hebben op (monogene) ziekten die zich manifesteren in de kinderjaren.

8.2 Enkele voorbeelden

In deze paragraaf passeren enkele voorbeelden de revue van ziekten waarop men gezonde (asymptomatische) kinderen in de praktijk predictief test of, althans in theorie, zou kunnen testen. De voorbeelden leveren de 'stof' voor de volgende paragraaf, waarin de ethische aspecten aan de orde komen. De schets begint met predictief testen (individuele predictieve diagnostiek), en besluit met predictief screenen (bevolkingsonderzoek).

8.2.1 Testen

A. de ziekte van Huntington (HD)

De ziekte van Huntington is het klassieke voorbeeld van een monogene 'late onset' ziekte. Het is een progressieve, neuropsychiatrische aandoening, die zich meestal openbaart tussen het 35e en het 45e levensjaar. Het overervingspatroon is autosomaal dominant erfelijk. De ziekte leidt binnen tien tot vijftien jaar tot de dood. De klinische kenmerken wisselen. Er ontstaan onwillekeurige bewegingen van de spieren. In het begin kunnen karakterveranderingen optreden, zoals toenemende impulsiviteit en neerslachtigheid. In een later stadium treedt dementering op. Primaire of secundaire preventie zijn niet mogelijk.

De introductie van predictief testen op Huntington heeft, zoals gezegd, gefunctioneerd als een katalysator voor de recent gestarte ethische discussie over het testen van kinderen op dragerschap van laat in het leven optredende ziekten.⁵ Het komt voor dat ouders van een kind 'at risk' vragen om de test. Belangrijkste motief is dat zij zekerheid willen omtrent de genetische status van hun kind. Predictief testen van kinderen op HD vindt voorzover bekend niet plaats in de betreffende klinisch-genetische centra.

B. multipele endocriene neoplasie type 2A (MEN 2A)

MEN 2A is een zeldzaam, autosomaal dominant erfelijk kankersyndroom. In ons land zijn tot nog toe 30 families geïdentificeerd. De mutatie heeft een hoge penetrantie: bijna altijd ontwikkelt zich bij de drager een kwaadaardige tumor in de schildklier. In bijna 50% van de gevallen ontstaat bovendien een goedaardige tumor in de bijnieren, soms ook in de bijnierschildklier. De leeftijd waarop bij dragers schildklierafwijkingen ontstaan is sterk wisselend. Gewoonlijk gebeurt dit tussen het 15e en 25e jaar, maar incidenteel veel eerder, nl bij kinderen van 5-6 jaar. De eerste verschijnselen manifesteren zich in bepaalde families

op jongere leeftijd dan in andere families.

Tot voor kort vond bij alle verwanten van patiënten periodiek screeningsonderzoek plaats door middel van biochemisch onderzoek van het bloed, gericht op een tijdige ontdekking van schildklierkanker, gevolgd door een operatieve verwijdering van de schildklier (thyreoïdectomie). Deze klinische screeningstest kende echter tekortkomingen (zowel fout-positieve als fout-negatieve uitslagen) die verstrekende gevolgen kunnen hebben. Sinds enige tijd is bekend dat MEN 2A wordt veroorzaakt door mutaties in het RET-protocoon op chromosoom 10q11.2. Door DNA-onderzoek is de diagnostiek geperfectioneerd; dragers kan men nu trefzeker identificeren.⁶ Periodiek medisch onderzoek van alle verwanten is nu verleden tijd. In praktisch alle (bekende) Nederlandse MEN 2A-families is inmiddels DNA-onderzoek verricht. Draggers van de predispositie kunnen aan preventie doen door het laten verwijderen van schildklier.⁷ Dit acht men geïndiceerd wegens de agressiviteit van de tumorgroei en de 'misbaarheid' van het orgaan. De kans op het krijgen van (uitgezaaide) schildklierkanker wordt zo nihil. Door na de operatie thyroxine-tabletten te nemen, die de functie van de schildklier overnemen, is de kwaliteit en duur van leven van dragers na de operatie nauwelijks negatief beïnvloed.

Omdat het verantwoordelijke oncogen al op zeer jonge leeftijd tumorvorming en eventueel metastasering teweeg kan brengen wordt de predictieve DNA-test (en eventueel de thyreoïdectomie) reeds tijdens de kinderjaren verricht.

C. Li-Fraumeni syndroom (LFS)

Omdat LFS reeds in het vorige hoofdstuk aan de orde is gekomen, volstaan hier enkele kanttekeningen. LFS is een zeldzaam tumorsyndroom, met een autosomaal dominant overervingspatroon.⁸ Het syndroom wordt gekenmerkt door het ontstaan van tumoren in verschillende organen en weefsels. Ongeveer de helft van de gevallen van kanker in de betreffende families treedt op vóór het dertigste levensjaar. Op de leeftijd van 70 jaar heeft meer dan 90% van de dragers kanker. De betreffende tumoren zijn veelal moeilijk te behandelen. Enkele jaren geleden is ontdekt dat LFS, althans in minstens 50% van de LFS-families, wordt veroorzaakt door een mutatie in het (tumorsuppressor-) gen p53, gelegen op chromosoom 17. Sindsdien vindt in diverse buitenlandse centra pre-symptomatische diagnostiek plaats bij verwanten van patiënten met LFS. Punt van discussie is of predictief DNA-onderzoek bij *kinderen* uit LFS-families geïndiceerd is.

D. familiale hypertrofe cardiomyopathie (FHC)

FHC is waarschijnlijk in ongeveer de helft van de gevallen erfelijk.⁹ Het overervingspatroon is dan meestal autosomaal dominant erfelijk. FHC is genetisch heterogeen. De erfelijke vorm wordt in 30-50% van de families veroorzaakt door een mutatie in het 'beta myosine heavy chain'-gen MYH7, gelegen op chromosoom 14. Personen met een verdikking van de hartspier kunnen volkomen onverwacht en op jeugdige leeftijd overlijden ('sudden death'). De belangrijkste oorzaken hiervan zijn inspannend werk en (top-

)sport. Is in een familie een mutatie in MYH7 gevonden, dan is predictief genetisch testen bij verwanten 'at risk' relatief eenvoudig en betrouwbaar. Vooralsnog zijn voor dragers geen preventieve medische interventies beschikbaar met een bewezen effectiviteit.

In enkele (buitenlandse) genetische centra worden ook zeer jonge kinderen (2 jaar) uit risicofamilies op verzoek van hun ouders getest op dragerschap van een mutatie in MYH7. Als belangrijkste argumenten voor dit beleid worden genoemd¹⁰:

- de test maakt een eind aan de onzekerheid van de ouders;
- bij kinderen die drager zijn kan periodiek medisch onderzoek (echografie van het hart) plaatsvinden, en waar nodig een tijdige behandeling zodat de prognose wellicht verbetert;
- in geval van dragerschap kan men zware inspanning, waaronder deelname aan sport, ontraden/beperken.

Enige tijd geleden is gewezen op enkele minder frequent voorkomende mutaties die ten grondslag liggen aan FHC.¹¹ Mutaties in cardiac troponin T zijn volgens de onderzoekers verantwoordelijk voor 15% van de gevallen van FHC, mutaties in alpha-tropomyosine spelen een rol bij 3% van de gevallen. De eerstgenoemde mutaties worden gekenmerkt door een relatief milde, soms subklinische hypertrophie, en door een hoge incidentie van plotseling overlijden. Dragere van deze mutaties overlijden vaker vóór het dertigste levensjaar dan dragers van (de hierboven genoemde) 'beta-cardiac myosine heavy chain' mutaties. Bovendien is er vaker sprake van *plotseling* overlijden. Er lijkt dus bij de cardiac troponine T-mutaties sprake te zijn van een dissociatie tussen enerzijds de ernst van de klinisch aantoonbare hypertrophie van het hart en anderzijds het risico op plotseling overlijden. De conclusie van de auteurs laat aan duidelijkheid niets te wensen over: 'The substantial management issues posed by a difficult clinical diagnosis associated with a high risk of sudden death make genetic testing for cardiac troponine T mutations particularly important'.¹²

8.2.2 Screening

Bij predictief genetisch bevolkingsonderzoek gedurende de kinderjaren kan men om te beginnen denken aan de 'klassieke' neonatale screening, op bijvoorbeeld fenylketonurie. (Volgens sommigen is dit overigens geen goed voorbeeld van predictief bevolkingsonderzoek, aangezien de betreffende kinderen in feite al ziek zijn. Echter, omdat het asymptomatische individuen betreft, ga ik er met onder andere de Amerikaanse geneticus Motulsky van uit dat toch kan worden gesproken van voorspellend onderzoek.¹³) Wat betreft de predictieve genetische screening van kinderen is wellicht een tweeledige uitbreiding te verwachten. Om te beginnen zal in het kader van de neonatale screening misschien ook onderzoek gaan plaatsvinden op *onbehandelbare* (kinder-) ziekten in verband met tijdige erfelijkheidsvoorlichting aan de ouders (in het buitenland is dit hier en daar al praktijk) en op de erfelijke vatbaarheid voor multifactoriële ziekten. Ten tweede

kunnen genetische screeningsprogramma's worden ontwikkeld voor oudere kinderen. Enkele voorbeelden komen in onderstaand overzicht aan de orde.

A. fenyketonurie (PKU)

Fenyketonurie is een autosomaal recessief erfelijke ziekte die in ons land voorkomt bij 1:18.000 pasgeborenen.¹⁴ De ziekte leidt onbehandeld tot irreversibele schade aan het centrale zenuwstelsel en tot een ernstige verstandelijke handicap. Door een tijdige identificatie van de betreffende pasgeborenen (in de tweede levensweek) en het volgen van een strikt dieet kan men deze schade voorkómen.

Sedert 1974 wordt in ons land gescreend op PKU. Het deelnemerspercentage is hoog, nl 99,3% van alle pasgeborenen. Gedurende de eerste 15 jaar van dit screeningsprogramma zijn in ons land 158 kinderen opgespoord. Het doel van de screening, het voorkómen van mentale retardatie, wordt in belangrijke mate bereikt: van de PKU-patiënten van 5 jaar en ouder blijkt 90% regulier en 10% speciaal onderwijs te volgen (5% hoger in vergelijking met de normale populatie).¹⁵ Geen van de verwezen patiënten verblijft in een instelling voor mensen met een verstandelijke handicap.

De neonatale screening is in Nederland vooralsnog beperkt tot PKU en congenitale hypothyreoïdie (CHT), een ziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan schildklierhormoon (T4). De ratio van deze laatste screening is, net als bij PKU-screening, het voorkómen van gezondheidsschade bij de aangedane pasgeborenen.

B. alfa1-antitrypsine (AAT) deficiëntie

Deze autosomaal recessief erfelijke ziekte heeft (in Nederland en de ons omringende landen) een prevalentie van ongeveer 1:1500. AAT-deficiëntie kent verschillende genetische varianten. De varianten die leiden tot een abnormaal geringe hoeveelheid van het eiwit AAT in het bloed zijn klinisch relevant. Het belangrijkste is de zogenaamde Z-variant. (Homozygote) kinderen met twee Z-allelen ('ZZ-individuen') hebben een kans van ongeveer 10% op neonatale cholestase. De grote meerderheid van de betreffende individuen heeft een gunstige prognose.¹⁶ Echter, 2-3% van de kinderen zal op zeer jeugdige leeftijd overlijden ten gevolge van levercirrhose. Ongeveer 10% van de volwassen ZZ-individuen krijgt na het 50-60e levensjaar cirrhose of levercarcinoom. ZZ-individuen hebben een kans van 50-80% op longemfyseem op middelbare leeftijd, rokers echter 15-20 jaar eerder dan niet-rokers. Heterozygote dragers, die behalve een defect gen ook een normale kopie van het gen bezitten, hebben slechts een gering verhoogd risico op emfyseem (bij blootstelling aan rook en stof).¹⁷ De discussie over screening op AAT-deficiëntie betreft het opsporen van de homozygote individuen met de Z-mutatie.

Uit een onderzoek van Janus c.s. over een periode van 13 jaar naar de effecten van het roken van sigaretten op de gezondheid van 69 homozygoten bleek dat de gemiddelde leeftijd waarop sprake was van kortademigheid onder rokers veel lager was dan onder niet-rokers, namelijk 32 jaar tegenover 51 jaar.¹⁸ Laat men de sterfte ten gevolge van

leverziekten buiten beschouwing, dan was de gemiddelde leeftijd van overlijden onder (homozygote) rokers 48 jaar en onder (homozygote) niet-rokers 67 jaar. De auteurs hebben op basis van deze bevindingen een duidelijke boodschap voor mensen met (homozygote) AAT deficiëntie: 'if they smoke, they will develop crippling emphysema by middle age; if they do not smoke, they have a reasonable likelihood of a full life span'.

In onder andere Zweden heeft men pasgeborenen aan het begin van de zeventiger jaren onderzocht op een tekort aan AAT. Belangrijkste doel was het identificeren van kinderen met een verhoogd genetisch risico op longaandoeningen, zodat deze konden worden beschermd tegen tabaksrook. Men hoopte zo de kans op het krijgen van de eerste symptomen te verkleinen of althans het ontwikkelen van symptomen uit te stellen. Het Zweedse programma werd in 1974 gestaakt wegens negatieve psychische gevolgen van de screening. Veel ouders van geteste kinderen kregen psychische klachten.¹⁹ De meeste ouders vonden de informatie die zij vooraf kregen over AAT-deficiëntie onduidelijk, en dachten dat de deficiëntie een onmiddellijke, ernstige bedreiging inhield voor de gezondheid van hun kind. Een derde van de ouders was opgelucht nadat zij van een specialist aanvullende informatie hadden ontvangen. Uit vervolgonderzoek bleek dat de moeders melding maakten van een minder goede gezondheid ten gevolge van de stress in verband met AAT-deficiëntie bij hun kind. Bovendien had het aantonen bij het kind van AAT-deficiëntie niet het gewenste effect op de belangrijkste risicofactor: het rookgedrag van de ouders.²⁰

Wulfsberg c.s. voorspelden enkele jaren geleden dat in het komende decennium (opnieuw) zal worden gepleit voor screening naar het AAT-tekort.²¹ In feite biedt de medische literatuur van de afgelopen jaren al aanwijzingen voor een dergelijke 'revival'. Daarbij valt op dat naast de 'klassieke' neonatale screening ook screening onder oudere kinderen wordt voorgesteld. Steun voor de neonatale aanpak treft men aan bij bijvoorbeeld Wall c.s.²² Zij deden onderzoek onder jongeren bij wie in het vroegere neonatale screeningsprogramma van Oregon AAT-deficiëntie was vastgesteld (Oregon is, naast Zweden, het enige land waar in het verleden ervaring is opgedaan met deze screening). Deze jongeren bleken veel minder vaak te roken dan leden van een controlegroep.²³ Gezien de gunstige effecten van niet-roken op de gezondheid van deze personen 'at risk' moet, aldus de auteurs, neonatale screening worden heroverwogen. Voor een nieuwe discussie over screening op AAT-deficiëntie pleit ook de Britse genetica Modell.²⁴ Zij laat zich niet uit over de ideale leeftijdscategorie. Janus c.s. opperen als alternatief voor het screenen van pasgeborenen het screenen van middelbare scholieren.²⁵ Ook in ons land bestaat onder genetici enige steun voor deze alternatieve aanpak (persoonlijke mededeling dr. R. Frans).

C. spierziekte van Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)

DMD is een progressieve spierziekte. Het overervingspatroon is geslachtsgebonden recessief erfelijk. DMD komt voor bij een op de 3500-4000 jongens.²⁶ De ziekte manifesteert zich vanaf het tweede jaar met loopstoornissen, en breidt zich geleidelijk uit

naar de armspieren en het spierstelsel van nek en ademhaling. Rond het elfde jaar zit ongeveer 90% van de betreffende jongens in een rolstoel. Sommige jongens worden ouder dan 20, maar de gemiddelde leeftijd van overlijden ligt iets onder de 20 jaar.

Hoewel het gen voor DMD werd geïsoleerd in 1987 en het normale genproduct, dystrofine, in hetzelfde jaar werd beschreven, is nog steeds geen behandeling, laat staan genezing, mogelijk.

In twee van de drie gevallen is de moeder (gezonde) draagster van het gendefect. De andere gevallen van DMD worden veroorzaakt door een spontane mutatie in één of meer eicellen van de moeder. Er is dan geen sprake van een erfelijk belaste familie.

Sedert jaren gaan stemmen op om mannelijke pasgeborenen te screenen op DMD. Momenteel bestaan wereldwijd tenminste zeven 'pilot' studies. Het eerste neonatale DMD-screeningsprogramma startte in 1975 in Lyon, spoedig gevolgd door Breinau, in 1977. Vergelijkbare programma's werden later opgezet in onder andere Manitoba (Canada), Pittsburg en Antwerpen. Wales introduceerde DMD-screening in 1990.

De argumenten van de voorstanders voor DMD-screening zijn divers. Als ik het goed zie kent de argumentatie een zekere dynamiek: aan de 'klassieke' overwegingen worden de laatste tijd, mede onder invloed van enerzijds nieuwe technologische vorderingen en anderzijds teleurstellende resultaten van (vermeende) alternatieven voor neonatale DMD-screening, nieuwe overwegingen toegevoegd. Parsons en Bradley, betrokken bij het DMD-screeningsprogramma in Wales, noemen zeven argumenten pro screening.²⁷

1. De screening stelt ouders met een aangedaan kind, alsmede hun verwanten, in staat tot het maken van een geïnformeerde keuze inzake een eventuele volgende zwangerschap. De diagnose DMD wordt namelijk vaak pas betrekkelijk gesteld. Het komt regelmatig voor dat de ouders dan inmiddels al een *tweede* kind met de ziekte hebben.

2. Screening identificeert een cohort van nog asymptomatische jongens dat geholpen kan worden zodra behandelingsmogelijkheden beschikbaar komen.

3. Screening maakt het voor de gezinnen mogelijk om tijdig allerlei praktische maatregelen te nemen. Te denken valt bijvoorbeeld aan tijdige aanpassingen van het huis en/of van het vervoermiddel in verband met de rolstoel.

4. Screening stelt de ouders in staat om gespecialiseerde hulpverleners te contacteren, en biedt het voordeel van vroege (institutionele) ondersteuning.

5. Screening voorkomt de langdurige onzekerheid (en de daarmee samenhangende stress) rond de traditionele diagnostiek bij jongens met loop- en motorische achterstand.²⁸

6. Gardner-Medwin stelde als oplossing van het probleem van de vertraagde diagnostiek voor om jongetjes van 18 maanden met loopproblemen te screenen.²⁹ Onderzoek heeft inmiddels uitgewezen dat dit geen effectief alternatief is voor neonatale DMD-screening.³⁰

7. Screening voorkomt misverstanden en onbegrip bij ouders, vrienden, en onderwijzend personeel rond ontwikkelingsstoornissen bij de betreffende jongens.

Aan dit rijtje kunnen nog enkele andere overwegingen worden toegevoegd:³¹

Ten eerste: vóór de ontwikkeling van de moleculaire genetika stuitte neonatale DMD-screening op het bezwaar dat men draagsters geen gerichte prenatale DNA-diagnostiek kon aanbieden. Prenatale geslachtsbepaling, gevolgd door een selectieve abortus van alle mannelijke foetussen, werd gezien als een verlegenheidsoplossing, omdat de helft van deze jongens geen DMD zou krijgen. Toen, na het isoleren van het gendefect, in de meeste families met een aangedane zoon de betreffende mutatie kon worden opgespoord, kon ook een steeds nauwkeuriger prenatale diagnostiek worden aangeboden. Deze bijdrage aan de 'reproductive choice' aan de moeders en hun eventuele vrouwelijke verwanten 'at risk' was voor vele deskundigen reden voor een nieuwe afweging.

Een tweede reden om DMD-screening te heroverwegen is dat er blijkens attitude-onderzoek een brede steun is voor DMD-screening. Om te beginnen vonden Firth c.s. dat 90% van de ouders met een aangedane zoon vóór neonatale DMD-screening is.³² De support onder vrouwen die net een kind hebben gekregen is nog groter.³³

Een laatste argument is dat het sinds enige tijd beter mogelijk is om een onderscheid te maken tussen enerzijds de aanleg voor DMD en anderzijds de aanleg voor de spierdystrofie van Becker (BMD). BMD resulteert uit andere mutaties in hetzelfde gen dat verantwoordelijk is voor DMD. BMD verloopt milder dan DMD. De eveneens progressieve ziekteverschijnselen en de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert lopen meer uiteen dan bij DMD. BMD geeft verschijnselen tussen het 5e en het 25e jaar, terwijl de levensverwachting varieert van 25 tot 70 jaar. BMD kan zich uiten door spierkrampen, maar ook door ernstige spierzwakte. Vaak is ook de hartspier aangedaan. Tot voor kort kon men in geval van een afwijkende uitslag van de screeningstest niet bepalen of het kind DMD of BMD zou krijgen. Deze onzekerheid kon, gezien het mogelijk zeer verschillende beloop van de ziekte, tot ernstige onrust leiden. Geavanceerd DNA-onderzoek kan deze onzekerheid nu meestal elimineren.

Neonatale DMD-screening vindt plaats door bloed, dat via een hielprik is verkregen, te onderzoeken op het gehalte aan het enzym creatine kinase (CK). Vindt men een verhoogde waarde, dan wordt deze test herhaald. Een tweede afwijkende uitslag duidt vrijwel zeker op een spierdystrofie. Nadere diagnostiek vindt plaats door DNA-onderzoek en een spierbiopsie. Gegevens over de specificiteit en de sensitiviteit van de CK-test zijn nog niet precies bekend. Men neemt aan dat het overgrote deel van de jongens die DMD zullen krijgen wordt gevonden. Tevens wordt door de screening een aantal jongens gevonden bij wie zich BMD zal ontwikkelen.³⁴

8.3 Ethische analyse

8.3.1 Inleiding

In toenemende mate leeft het besef dat men met predictief genetisch onderzoek van kinderen een 'ethisch mijnenveld' betreedt en dat richtlijnen terzake nodig zijn. De eerste (voorstellen voor) ethische richtlijnen zijn gepubliceerd in het reeds genoemde rapport van de Britse 'Clinical Genetics Society', in de reactie daarop van de 'Genetic Interest Group' (GIG, de Britse zusterorganisatie van de VSOP), en door Wertz, Fanos en Reilly.³⁵ Volgens de Britse klinisch-geneticus Clarke is het opvallend hoeveel 'common ground' er is tussen deze richtlijnen.³⁶ Dat mag dan wel zo zijn - bij nader inzien valt op dat er ook aanzienlijke verschillen zijn wat betreft de voorgestelde zorgvuldigheidsvoorwaarden en criteria. Bovendien blijkt (niet verrassend, gezien het feit dat de discussie nog maar net begonnen is) dat slechts de eerste grote lijnen zijn uitgezet, en dat een aantal belangrijke normatieve vragen nog niet of nauwelijks aan de orde is gekomen.

In dit hoofdstuk zal ik, voortbouwend op de literatuur, een aantal normatieve uitgangspunten formuleren, punten van dissensus belichten, en de discussie over predictief onderzoek bij kinderen verbreden. Het eerder gemaakte onderscheid gemaakt tussen testen en screenen hanteer ik ook bij de ethische analyse.

8.3.2 Individueel predictief genetisch onderzoek

8.3.2.1 Normatieve aspecten en uitgangspunten

De positie en rechten van het kind

Het ontwikkelen van morele richtlijnen voor specifieke medische beslissingen met betrekking tot kinderen, zoals predictief genetisch testen, vraagt om aandacht voor de positie van kinderen in relatie tot hun ouders en tot de hulpverlener. Hierover is de laatste jaren reeds veel geschreven, in ons land mede in relatie tot de totstandkoming van de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO), die sinds 1996 van kracht is. Ik beperk mij tot enkele hoofdpunten.

Kinderen, met name kleine kinderen, zijn afhankelijk en kwetsbaar. Het kind is geen verlengstuk van de ouders, geen eigendom waarover zij naar believen kunnen beschikken. Ouders hebben de taak het kind te behoeden. De 'ouderlijke macht' heeft (anders dan de term wellicht suggereert) een instrumenteel karakter: zij is gericht op - en begrensd door - de belangen van het kind. Naast de zorgplicht hebben ouders de taak het kind op te voeden tot zelfstandigheid. Deze zelfstandigheid is geen kwaliteit die louter in de verre toekomst (in de volwassenheid) is gesitueerd. In de laatste decennia is een toenemende

erkenning aanwijsbaar van het kind als een steeds-meer-autonome persoon. De eigen stem van het kind heeft een groter gewicht gekregen. Het spiegelbeeld hiervan is een geleidelijke afname van 'ouderlijke macht'. Voorbeelden van deze trend zijn legio. Zo is bijvoorbeeld de inspraak van kinderen bij toewijzing na een echtscheiding erkend. Deze trend is ook (en niet in de laatste plaats) aanwijsbaar in de gezondheidszorg. Al lang mogen kinderen die over het 'oordeel des ondersheids' beschikken meedenken en - beslissen over hun (eventuele) medische behandeling.

De wetgever zag zich tot taak gesteld in de WGBO recht te doen aan de maatschappelijke aanvaarding van dit ontwikkelingsperspectief (de toenemende mondigheid). Het op zich verantwoorde, maar weinig rechtszekerheid biedende criterium 'oordeel des ondersheids' is in de WGBO naar de achtergrond gedrongen - het meebeslissen wordt primair afhankelijk gesteld van de leeftijd van de patiënt. In hoofdlijnen ziet het wettelijk kader er als volgt uit:³⁷

- de minderjarige tot 12 jaar wordt vertegenwoordigd door de ouders. Zij moeten toestemming geven voor onderzoek of behandeling. Jegens het kind heeft de hulpverlener een informatieplicht; de hulpverlener moet het kind inlichten op een manier die past bij zijn bevattingsvermogen.

- de minderjarige van 12 tot 16 jaar oefent zelf zijn rechten uit. Hij kan echter nog niet zelf een behandelingsovereenkomst aangaan; voor een verrichting is naast zijn toestemming in beginsel tevens de toestemming van de ouders nodig (het systeem van de zogenaamde dubbele toestemming). Toestemming van de ouders is echter niet nodig indien de betreffende verrichting kennelijk nodig is teneinde ernstig nadeel voor de jeugdige patiënt te voorkomen (a) of als deze de ingreep (tegen de weigering van de ouders in) 'weloverwogen blijft wensen' (b).

- de minderjarige van 16 jaar of ouder kan zelf een behandelingsovereenkomst aangaan (toestemming van de ouders is niet langer vereist).

Is een kind van 12 jaar of ouder niet in staat tot een redelijke waardering van zijn belangen dan beslissen de ouders. Zij dienen daarbij als 'goed vertegenwoordiger' op te treden. De hulpverlener moet zich niet door de opvattingen van de ouders laten leiden indien dat 'niet verenigbaar is met de zorg van een goed hulpverlener'. Dit laatste geldt (uiteraard) ook voor vertegenwoordiging van kinderen jonger dan 12 jaar.

In de ethische en gezondheidsrechtelijke literatuur is op het hanteren van vaste leeftijds-grenzen veel kritiek geleverd. De wetgever heeft de met dergelijke grenzen geboden rechtszekerheid kennelijk zwaarder laten wegen dan het recht doen aan individuele gevallen.

Competentie

In de regel neemt met de leeftijd van het kind diens vermogen toe om dingen te begrijpen en beslissingen te nemen. In de periode tot zes à zeven jaar zijn meeste kinderen waarschijnlijk niet in staat om zelfs eenvoudige medische procedures te begrijpen. Normaal

gesproken zullen kinderen niet in staat zijn de volle implicaties van genetisch onderzoek te begrijpen voordat zij in staat zijn tot 'formal operational thought', op zijn vroegst vanaf het 11e levensjaar. Vanwege de verschillen tussen kinderen van eenzelfde leeftijdsgroep wat betreft rijpheid en oordeelsvermogen moeten artsen ieder kind afzonderlijk beoordelen. Moreel gezien kunnen leeftijdsgrenzen slechts als vuistregel fungeren - een rigide toepassing ervan doet geen recht aan de werkelijkheid.³⁸

Hoe kan het best worden beoordeeld of een kind bepaalde beslissingen kan nemen? Een eerste voorwaarde is natuurlijk dat het kind relevante informatie kan begrijpen, betreffende onder andere de implicaties van de test, de voordelen, risico's en alternatieven. Ten tweede is de wijze waarop het kind redeneert van belang, de kwaliteit van de aangevoerde redenen. Een derde mogelijke maatstaf is de uitkomst van de door het kind gevolgde redenering. Het is echter gevaarlijk om alleen of vooral naar de uitkomst te kijken; het is immers heel goed mogelijk dat dan de subjectieve preferenties van de beoordelaar maatgevend worden voor de toedeling van competentie. Buchanan en Brock verdedigen dat men zich, in plaats van op de uitkomst van de beslissing, moet richten op 'the process of the patient's decision making and, roughly, on whether the patient is getting what he or she wants, that is, what conforms to the patient's underlying and enduring aims and values'.³⁹ Eén van de capaciteiten die vereist is wil er sprake kunnen zijn van competentie is dus de capaciteit 'to have and apply a set of values or conception of one's good'. Dit criterium heeft in ieder geval het voordeel dat het een willekeurige diskwalificatie van de competentie van het kind, simpel omdat diens besluit haaks staat op andermans visie op 'het goede leven', voorkomt. Probleem is uiteraard hoe te bepalen of de door het kind geuite doeleinden en waarden inderdaad diens eigen doeleinden en waarden zijn - vaak staan kinderen immers sterk onder invloed van de ouders. Verder is het de vraag of de waarden van het kind als 'enduring' kunnen worden beschouwd. Het hebben van waarden betekent dat men standaarden heeft om de uitkomsten van bepaalde beslissingen, bijvoorbeeld inzake genetisch onderzoek, te waarderen als een goed (een voordeel) of juist als een nadeel. Wanneer de waarden, bijvoorbeeld vanwege iemands jeugdige leeftijd en geringe levenservaring, als zeer instabiel moeten worden beschouwd, is het gevaar levensgroot aanwezig dat verstreckende keuzen worden gemaakt waar men later spijt van krijgt. Het competentiecriterium van Buchanan en Brock is dus niet zonder problemen.⁴⁰

Wat men een kind kan laten beslissen, hangt niet alleen af van de mogelijkheden en wensen van het kind, maar ook van de omstandigheden, preciezer: van de aard en gevolgen van de te nemen beslissing. Buchanan en Brock bepleiten dan ook een variabele standaard voor competentie.⁴¹ Vertaald naar de onderhavige problematiek betekent dit: naarmate de psychosociale risico's van de test toenemen moeten hogere eisen worden gesteld aan de competentie van de minderjarige.

Het recht op niet weten

In het filosofisch debat over rechten van kinderen is door Feinberg gewezen op een te

onderscheiden categorie van rechten, door hem aangeduid als 'rights-in trust'. Deze lijken op de 'autonomie-rechten' van volwassenen, 'except that the child cannot very well (of helemaal niet, GdW) exercise his free choice until later when he is more fully formed and capable. When ... autonomy rights are attributed to children who are clearly not yet capable of exercising them, their names refer to rights that are to be saved for the child until he is an adult (of een competente minderjarige, GdW), but which can be violated 'in advance' so to speak, before the child is even in a position to exercise them. The violating conduct guarantees now that when the child is an autonomous adult (of een competente minderjarige), certain key options will already be closed to him'.⁴² De betreffende rechten die aan het kind toekomen dienen er toe toekomstige opties open te houden totdat het kind later in staat is zelf beslissingen terzake te nemen. Deze 'rights-in trust', of 'anticipatory autonomy rights', kunnen, aldus Feinberg, worden gerangschikt onder de noemer van het recht op een open toekomst. In dezelfde lijn stelt (Gerald) Dworkin dat wij met betrekking tot kinderen, waarvan moet worden aangenomen dat zij te zijner tijd wilsbekwaam zullen zijn, 'ought to choose for them, not as they might want, but in terms of maximising those interests that will make it possible for them to develop life plans of their own. We ought to preserve their share of what John Rawls calls 'primary goods': that is, such goods as liberty, health and opportunity, which any rational person would want to pursue whatever life plans he chooses'.⁴³

Het recht van het kind om niet te weten, meer speciaal: om te zijner tijd zelf te kunnen beslissen over het al dan niet ondergaan van voorspellend genetisch onderzoek, is mijns inziens te beschouwen als een aan kinderen toekomend 'anticiperend autonomie recht'. Tegen deze achtergrond geldt wat betreft genetisch onderzoek naar de aanleg voor toekomstige aandoeningen, die zich pas manifesteren op een leeftijd waarop het kind wilsbekwaam zal zijn, als uitgangspunt, dat men zoveel mogelijk moet afzien van kiezen namens het kind ('proxy consent'), en juist moet verzekeren dat het later zelf kan kiezen. Uitzonderingen op het hiermee bepleite uitstel van predictief onderzoek behoeven een rechtvaardiging in termen van het belang van het kind. De meest voor de hand liggende, sterkste, rechtvaardiging is gelegen in het behartigen van gezondheidsbelangen van het kind.

De eigen verantwoordelijkheid van de arts

De arts heeft binnen de driehoeksverhouding met het kind en diens ouders een eigen verantwoordelijkheid. Dit betekent onder andere dat de wil van de ouders niet per se wet is. De hulpverlener moet zich moreel en juridisch (volgens de WGBO, artikel 7:453) laten leiden door 'de zorg van een goed hulpverlener'. Dit kan inhouden dat hij opvattingen en verzoeken van de ouders naast zich neerlegt respectievelijk niet inwilligt.

Tegen deze achtergrond dienen de richtlijnen (uit 1991) van de Vereniging voor Gezondheidsrecht inzake erfelijkheidsonderzoek bij kinderen te worden aangescherpt. De Vereniging formuleert in dit verband het volgende uitgangspunt: 'Voor ouders die kiezen

voor erfelijkheidsonderzoek bij hun (ongeboren of jonge) kind zal het recht op niet-weten van het kind een extra punt van overweging kunnen vormen. Het gaat dan immers om een beslissing die voor het kind (later) vergaande gevolgen kan hebben'.⁴⁴ Dit uitgangspunt bevat ten eerste geen handelingsaanwijzing voor de arts/hulpverlener, terwijl deze toch een eigen professionele verantwoordelijkheid heeft. Bovendien dient uitdrukkelijk te worden aangegeven dat het belang van het kind een punt van overweging moet vormen, en dat dit onder omstandigheden reden is (moet zijn) om toepassing van de test te weigeren, ook al vragen de ouders daar om.⁴⁵ Plaatsvervangende toestemming door de ouders in voorspellend onderzoek bij het kind biedt op zich geen rechtvaardiging voor het onderzoek. (Gevers lijkt zich in zijn preadvies over voorspellend medisch onderzoek bij deze kritiek aan te sluiten.⁴⁶) Toestemming door de ouders betekent dus geenszins dat de counselor de test moet verrichten - de ouderlijke toestemming opent weliswaar de poort, maar het is aan de counselor om te bepalen of hij naar binnen loopt.⁴⁷ Om zijn standpunt te bepalen moet de counselor ook de rechten en belangen van kind in het vizier houden.

8.3.2.2 Voordelen en risico's van predictief onderzoek bij kinderen

Veelal staat ouders het beste belang van hun kinderen voor ogen. Dit zal ook het geval zijn als zij vragen om predictief genetisch onderzoek bij hun kind. Het is echter denkbaar dat zij zich onvoldoende bewust zijn van de mogelijke risico's van degelijk onderzoek. Als ouders om predictief onderzoek vragen staan hen, aldus Wertz c.s., meestal de voordelen van een gunstige uitslag voor ogen, bijvoorbeeld geruststelling voor henzelf en voor het kind. Zij zijn zich soms minder bewust van de impact van een ongunstige uitslag.⁴⁸ Uit een enquête onder Britse artsen blijkt dat ook zij gemakkelijker de mogelijke voordelen van predictief onderzoek bij kinderen onderkennen dan de mogelijke nadelen.⁴⁹ Een aantal voor- en nadelen van predictief onderzoek bij kinderen is door de Britse Werkgroep weergegeven in een tabel die ik, met enkele aanvullingen, hier heb opgenomen (tabel 1).⁵⁰ Wellicht ten overvloede wijs ik er op dat het gaat om mogelijke voor- en nadelen. Om te beginnen bestaat voor een aantal van de genoemde voor- en nadelen geen empirisch 'bewijs' - dat kan ook moeilijk, want predictief genetisch onderzoek bij kinderen is grotendeels 'terra incognita'. De genoemde voor- en nadelen mogen dan ook niet (alle) als evidenties in de morele beoordeling van dergelijk onderzoek bij kinderen worden betrokken. Bovendien worden sommige effecten door een aantal deskundigen als een voordeel gezien op grond van aanvechtbare morele veronderstellingen (ik denk bijvoorbeeld aan voordeel nummer 5). En tenslotte valt niet uit te sluiten dat eenzelfde testuitslag voor het ene kind overwegend voordelen biedt, maar voor een ander kind nadelig uitpakt.

Tabel 1 Mogelijke voor- en nadelen van predictief genetisch onderzoek bij kinderen

Voordelen

1. de test stelt in staat tot (secundaire) preventie of vroegtijdige behandeling van de ziekte;
2. de test neemt de angst wat betreft eventuele vroege symptomen van de ziekte weg;
3. de test beperkt de onzekerheid binnen het gezin wat betreft de toekomst;
4. de test maakt een precieze erfelijkheidsvoorlichting mogelijk;
5. de houding van het kind ten opzichte van toekomstige voortplanting zal meer verantwoord zijn;
6. testen maakt een vroege planning mogelijk van onderwijs, carrière, en huisvesting mogelijk;
7. testen stemt de verwachtingen van de ouders wat betreft de mogelijkheden en capaciteiten van het kind af op diens genetische constitutie.
8. testen kan bijdragen aan de groei van medisch-wetenschappelijke kennis, bijvoorbeeld over het natuurlijk beloop van de ziekte of over de betrouwbaarheid van een bepaalde genetische test.

Nadelen

1. de test druist in tegen het recht van het kind om op volwassen leeftijd zélf over genetisch onderzoek te beslissen;
2. de (ongunstige) uitslag verstoort de (normale ontwikkeling van de) ouder-kind relatie;
3. het gevoel van eigenwaarde van het kind wordt ondermijnd;
4. een ongunstige uitslag resulteert in obsessionele aandacht voor mogelijke eerste symptomen van de ziekte;
5. een ongunstige uitslag resulteert in stigmatisering van het kind, eventueel in de vorm van een onderschatting door de ouders van de capaciteiten van het kind;
6. een gunstige uitslag kan leiden tot gevoelens van 'survivor guilt' bij het kind;
7. de precieze implicaties van de test worden door ouders en/ of het (jeugdige) kind niet begrepen, hetgeen bijvoorbeeld kan leiden tot disproportionele angstgevoelens en bovenmatige bezorgdheid over de toekomstige gezondheid van het kind;
8. een gunstige uitslag bij één van de kinderen in een gezin kan leiden tot de idee dat een broertje of zusje, dat (nog) niet getest is, een verhoogd risico heeft of zelfs drager moet zijn (een variant op het fenomeen pre-selectie; zie hoofdstuk 6)⁵¹;
9. de verwachtingen van de ouders wat betreft toekomstige keuzen van het kind inzake de voortplanting wijzigen zich;
10. de test leidt tot toekomstige problemen bij het verkrijgen van een verzekering.
11. er is sprake van een schending van de vertrouwelijkheid indien de uitslag wordt doorgegeven aan de ouders.

Een aantal van de hier genoemde risico's doet zich ook voor bij voorspellend genetisch onderzoek van volwassenen (met name de nummers 3, 4, 6, 7 en 10), terwijl sommige risico's specifiek zijn voor predictief genetisch onderzoek bij kinderen (de nummers 1, 2, 5, 8 en 9).

Opvallend is dat het rapport van de Britse Werkgroep naar het oordeel van de 'Genetic Interest Group' (GIG) bovenmatig gepreoccupeerd is met psychosociale overwegingen en met de risico's van informatie over (toekomstige) genetische ziekten voor de betreffende gezinnen. Ter adstructie wijst deze groep er op, dat in al die jaren dat presymptomatische diagnostiek van HD plaatsvindt, slechts één keer suicide is gepleegd na het ontvangen van een ongunstige uitslag (dit overigens in een geval waarin men was afgeweken van het protocol). De GIG vervolgt aldus: 'We feel ourselves to be in a strange position in this argument; it is often the role of the voluntary sector to educate the medical profession in the need to understand psychological factors and perhaps the pendulum has swung too far the other way in genetics'.⁵² Natuurlijk is een eenzijdige aandacht voor mogelijke risico's van predictief genetisch onderzoek bij kinderen onjuist. Het oordeel dat de Britse werkgroep geobsedeerd zou zijn door de mogelijke risico's deel ik echter niet - integendeel, ik denk dat de Werkgroep hier en daar juist te weinig oog heeft voor mogelijke nadelen (hierover aanstonds meer). Het door de GIG aangevoerde 'bewijs' voor de 'onschadelijkheid' van voorspellend onderzoek bij kinderen is aanvechtbaar. Ten eerste betreft de presymptomatische diagnostiek van HD tot nog toe uitsluitend volwassenen. De betreffende ervaring is dus niet relevant voor de inschatting van de risico's van PGO voor kinderen. Daar komt bij dat bij het testen op HD waarschijnlijk sprake is van een sterke zelf-selectie (zie hoofdstuk 6). Dit is bij het testen van kinderen op-verzoek-van-de-ouders uiteraard niet het geval. En tenslotte: HD is een dominant erfelijke ziekte die, ondanks de verschillen in expressie, een betrekkelijk zeker/uniform beloop heeft - de drager wacht een dodelijke aandoening. Het is nog maar de vraag of de ervaringen met voorspellend onderzoek naar HD ook gelden voorspellend onderzoek naar dominant erfelijke ziekten met een sterk variabele expressie en naar multifactoriële ziekten, waarbij de (ongunstige) uitkomst met veel meer onzekerheden over de toekomst is omgeven. Al met al: geen reden om bij voorbaat de genoemde zorgen en bedenkingen met betrekking tot voorspellend onderzoek bij kinderen weg te wuiven.

Enkele van de (mogelijke) voor- en nadelen voorzie ik nu van een kort commentaar.

Een groot probleem betreft het risico van *verkeerd (of half) begrepen* informatie. Een verkeerd, of onvolledig, begrip van de implicaties van de test kan leiden tot misverstanden over de risico's voor de toekomstige gezondheid van het kind. Ook bestaat het gevaar dat drager-zijn wordt verward met patiënt-zijn. Dit misverstand wordt helaas in de hand gewerkt door onzorgvuldig taalgebruik van sommige onderzoekers. Het risico op misverstanden geldt wellicht nog sterker voor predictief genetisch onderzoek naar multifactoriële ziekten dan voor predictief onderzoek naar monogene ziekten (al is dit onderscheid

minder scherp dan vroeger werd gedacht). Ten onrechte kunnen dragers van predisposities immers denken dat de betreffende ziekte hen met zekerheid zal treffen - 'DNA is destiny'. Voorspellingen wat betreft een eventuele later optredende multifactoriële ziekte zijn gekenmerkt door onzekerheid, zij zijn immers probabilistisch. De interpretatie van dergelijke risico's, met name door leken, is een punt van zorg: zijn zij in staat testuitslagen te hanteren die niet aangeven dat men wel of niet risico loopt, maar een groter of kleiner risico?⁵³ (Overigens is er ook bij veel dominant erfelijke ziekten sprake van variabiliteit.) Het ontwikkelen van adequate strategieën voor de counseling rond dit type testen is een van de uitdagingen voor de toekomst. Dit geldt in het bijzonder voor de counseling van jonge kinderen (en hun ouders).

In het ideale geval kunnen na een ongunstige uitslag preventieve maatregelen genomen worden, gericht op primaire of secundaire preventie. Mogelijke preventie vormt ongetwijfeld een krachtige stimulans voor predictief onderzoek bij kinderen (en biedt volgens sommigen de enige valide morele rechtvaardiging daarvan). Wie zal niet verheugd zijn, als door een kleine (hypothetische) aanpassing van de leefstijl van het kind, of door een eenvoudige bijstelling van het dieet, een ernstige ziekte bij het kind kan worden voorkomen? Maar wat als ingrijpende aanpassingen nodig zijn om een ziekte te voorkomen die pas laat in het leven, en bovendien slechts met een zekere waarschijnlijkheid, zal optreden? De verhouding tussen doel en middel kan bij nader inzien disproportioneel zijn, een medisch voordeel kan alles afwegend in een nadeel verkeren. De 'Dialektik der Aufklärung' wordt hier, aldus de Duitse medisch-sociologe Beck-Gernsheim, tastbaar: 'Aus dem Modell der Selbstverantwortlichkeit des Individuums kann der Selbstzwang entstehen, die Lebensführung unter das Diktat genetischer Informationen zu stellen. Die Autonomie, die das genetische Wissen verspricht ('Das Schicksal selbst in die Hand nehmen!'), schlägt unterderhand um in eine Expertenabhängigkeit, die für immer mehr Details Handlungsimperative auswirft. Das Wissen um die genetische Veranlagung betrifft fundamental das Selbstbild, greift tief ein in die Lebenszusammenhänge, Lebensplanungen, Alltagsabläufe der Menschen, unterwirft sie medizinischen Betreuungsvorgaben, Präventionskonzepten, Kontrollen.'⁵⁴ Vervang in deze zin de termen 'individu' en 'mens' door kind, en het wordt duidelijk dat op goedbedoelde preventie gericht voorspellend onderzoek onder omstandigheden een ernstige inbreuk kan zijn in het 'goede leven' van het kind. Als niet alleen het daadwerkelijk optreden van ziekte onzeker is, maar bovendien de medische waarde (gezondheidswinst) van de betreffende interventie onbewezen is, kan de prijs van predictief onderzoek vanuit de belangen van het kind redenerend wel eens te hoog zijn.

Onzeker is welke invloed een ongunstige uitslag zal hebben op het zelfbeeld van het kind, op zijn gevoel van eigenwaarde. Zal het zichzelf als minderwaardig beschouwen? Is dit risico wellicht groter bij het een type testen dan bij het andere (is dit risico 'ziekte-specifiek')? Het valt op dat, terwijl empirisch onderzoek terzake ontbreekt, bij velen reeds uitgesproken opvattingen bestaan. Zo is de filosoof Brock er stellig van overtuigd dat de

(nog asymptomatische) drager van een predispositie gelabeld zal worden als patiënt, en ook zichzelf als zodanig zal zien: 'this labeling will undermine their sense of themselves as healthy, well-functioning individuals and will have serious adverse effects both on their conceptions of themselves and on the quality of their lives'.⁵⁵ Evenmin onderbouwd is de tegengestelde overtuiging van vele Britse kinderartsen, dat de ondermijning van het gevoel van eigenwaarde van het kind geen reëel risico is van predictief genetisch onderzoek.⁵⁶

Een vaak genoemd argument voor predictief onderzoek van kinderen is dat men op basis van de uitslag de toekomst kan plannen. Terecht plaatsen Wertz c.s. hierbij de kanttekening dat het plannen van de toekomst kan verkeren in het 'beperken van de toekomst', bijvoorbeeld doordat de financiële middelen van het gezin worden onttrokken aan het kind met een ongunstige uitslag, en/of het betreffende kind niet wordt gestimuleerd om van zijn mogelijkheden gebruik te maken: 'They may not expect a child who tests positive for a genetic disorder with shortened life expectancy to train for a profession. Such children grow up in a world of limited horizons and may be psychologically harmed even if treatment is subsequently found for the disorder'.⁵⁷ Hoewel het denkbaar is dat predictief onderzoek onder omstandigheden kan bijdragen aan realistische verwachtingen van ouders wat betreft de (beperkte) mogelijkheden van hun kind, bestaat het gevaar dat 'aangepaste' (lees: lage) verwachtingen 'self-fulfilling' zullen zijn.

De ervaring wijst uit dat de test in een aantal gevallen onzekerheid bij de ouders wegneemt. De bevrijding van onzekerheid met betrekking tot de toekomstige gezondheid van hun kind kan, aldus Marteau en Michie, voor de ouders heel waardevol zijn, óók als het gaat om een ongunstige uitslag met betrekking tot een (toekomstige) onbehandelbare ziekte - 'knowledge can be a kind of cure'.⁵⁸ Hierbij passen echter enkele kanttekeningen. Ten eerste komt het verminderen van onzekerheid van de ouders het kind niet altijd ten goede, zeker niet als het gaat om de aanleg voor een ernstige, onbehandelbare ziekte. Het is, ten tweede, denkbaar dat de 'dodelijke zekerheid' van een onontkoombare, ernstige, ziekte van het kind de ouders in tweede instantie méér verontrust dan de voortdurende onzekerheid ten gevolge van een onbekende genetische status van het kind - hoop doet leven. In de derde plaats verschaft een ongunstige uitslag vaak geen zekerheid over de leeftijd waarop het kind (mogelijk) ziek zal worden, en soms evenmin over de ernst van de ziekte. Op belangrijke punten biedt predictief DNA-onderzoek dus (vooralsnog) géén zekerheid (wellicht neemt in de toekomst de kennis over zogenaamde genotype-fenotype correlaties toe). En tenslotte: de verhoopde geruststelling van de ouders is evenmin gegarandeerd als de uitslag gunstig is. Het is bekend dat ouders soms, ondanks een gunstige uitslag, overtuigd blijven van de aanwezigheid van een genetische risicofactor. Men spreekt hier wel van het 'vulnerable child syndrome', waarbij ouders jegens kind 'overbeschermend' blijven terwijl van verhoogde risico's geen sprake is.⁵⁹

Als voordeel van voorspellend genetisch onderzoek bij het kind wordt ook genoemd dat de attitude van het kind ten aanzien van toekomstige voortplanting verantwoord zal zijn

(dit voordeel wordt blijkens de enquête van de Britse werkgroep vooral door kinderartsen beaamd).⁶⁰ Het lijkt wellicht op het eerste oog onwaarschijnlijk dat ouders om deze reden vragen om voorspellend onderzoek bij hun kind. De natuurlijke bezorgdheid van ouders over het welzijn van hun kinderen strekt zich echter uit naar de toekomst op langere termijn, meer in het bijzonder naar het stichten van een gezin. Dit motief om te laten testen, terwijl het kind in kwestie helemaal nog niet bezig is met beslissingen inzake de voortplanting, acht ik met Harper en Clarke dubieus.⁶¹

Als er één conclusie mogelijk is wat betreft de voor- en nadelen van predictief genetisch onderzoek bij kinderen is het wel dat hierover nog weinig met zekerheid te zeggen valt; het ontbreekt aan voldoende ervaring en aan systematisch sociaalpsychologisch onderzoek. Standpunten over en ethische richtlijnen voor dergelijk onderzoek zullen moeten worden ontwikkeld op grond van de (relatieve) ervaringsdeskundigheid van de betrokkenen, intuïtie, en algemene principes van de medische ethiek.

8.3.2.3 Doen of laten?

Wat is 'good clinical practice' wat betreft voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen? Een eenduidig antwoord is niet mogelijk - daarvoor verschillen de typen van predictief onderzoek en de omstandigheden te zeer. Verantwoorde richtlijnen vragen om differentiatie. Bij mijn poging enige morele klaarheid te scheppen maak ik een onderscheid tussen verschillende categorieën van voorspellend onderzoek. Achtereenvolgens komen aan de orde:

1. Predictief onderzoek naar laat in het leven optredende ('adult') ziekten, waarbij geen preventie of behandeling mogelijk is (HD);
2. Predictief onderzoek naar ziekten waarvoor (minstens gedeeltelijk) preventie of behandeling mogelijk is (MEN 2A);
3. Predictief onderzoek naar op jeugdige leeftijd optredende ('childhood') ziekten waarvoor geen preventie of behandeling bestaat (DMD);
4. Predictief onderzoek naar ('adult' en 'childhood') ziekten waarbij wellicht preventie of behandeling mogelijk is (LFS;FHC).

Het is goed denkbaar dat een nadere discussie uitwijst dat een verdere differentiatie van belang is. Voor een eerste - noodzakelijk globale - ethische analyse van predictief onderzoek bij kinderen lijkt deze vierdeling echter te volstaan.

CATEGORIE 1: Onbehandelbare 'late-onset' ziekten: HD als paradigmatische casus.

Volgens de 'EC Huntington's Disease Collaborative Study Group', die enige tijd geleden een overzicht publiceerde van de ethische problemen bij voorspellend genetisch onderzoek naar de ziekte van Huntington, is de vraag van ouders om hun kind presymptomatisch te testen een van de vaakst gesignaleerde problemen.⁶² Ouders reageren soms furieus als de test wordt geweigerd: 'wij hebben toch zeker het recht om de genetische status van ons

kind 'at risk' te weten?!'. Eenzelfde patroon valt overigens te verwachten met betrekking tot voorspellend onderzoek naar de ziekte van Alzheimer: blijkens een in Canada gehouden enquête onder leken was 61% van de ondervraagden van mening dat ouders hun kinderen op dragerschap van deze ziekte moeten kunnen laten testen.⁶³

Van verschillende kanten wordt bericht dat ouders die vragen om presymptomatische diagnostiek van onbehandelbare 'late onset' ziekten (in de regel) alleen oog hebben voor de mogelijkheid van een gunstige uitslag en niet (willen) nadenken over de gevolgen van een eventuele ongunstige uitslag. Soms geven zij te kennen dat zij zich alleen kunnen hechten aan het kind als het geen drager is van de ziekte.⁶⁴ In de internationale richtlijnen met betrekking tot presymptomatische diagnostiek van HD wordt presymptomatische diagnostiek bij minderjarigen op verzoek van de ouders afgewezen.⁶⁵ Deze richtlijn wordt in de klinisch genetische centra strikt nageleefd. Eenzelfde richtlijn is inmiddels door een Canadese werkgroep aanbevolen met betrekking tot presymptomatisch diagnostiek van de ziekte van Alzheimer.⁶⁶ Is deze richtlijn gerechtvaardigd? Wordt daarmee niet onvoldoende recht gedaan aan de belangen en de autonomie van de ouders? Een nadere bezinning is om verschillende redenen aangewezen. Ten eerste wordt binnen andere medische specialismen (dan de klinische genetica) kennelijk vaak een permissiever standpunt ingenomen. Opvallend is bijvoorbeeld dat, blijkens een enquête van de werkgroep van de Britse 'Clinical Genetics Society', een meerderheid van de Britse kinderartsen een 5-jarig kind wél op verzoek van de ouders zou testen op dragerschap van de ziekte van Huntington.⁶⁷ (Naar de redenen van deze artsen werd door de onderzoekers helaas niet gevraagd.)

In de tweede plaats bestaat hier en daar expliciete kritiek op het restrictieve testbeleid, zowel vanuit juridische als vanuit sociaal-wetenschappelijke hoek. Wat het eerste betreft wijs ik op de kritiek van de Amerikaanse jurist Sharpe. Ik citeer:⁶⁸

'In those instances where either course of action would appear to offer both benefit and harm, which course is to be given priority and by whom? How valid is the geneticist's conclusion in the absence of a full knowledge and understanding of the parents' reasons for wishing to have their child undertaken the procedure? If this position is adopted as standard policy for all children, does this not in its practical effect reduce the child and the parents to an abstract generalization, medical genetics decision making undertaken not in response to the individual patient's needs, values, objectives (...), and right of personal autonomy, but rather upon preconceived assumptions and values that may prove invalid on a case by case basis? May not one argue with equal force that the child's parents alone can best weigh the social, familial, economic, and emotional factors? Has the geneticist effectively imposed upon others his/her own values and beliefs about what is 'best' for the child and the family? Why are these deemed more valid, and given a higher priority, than those of the parents who are the child's legal representatives?'

Wat hiervan te denken? Ik formuleer mijn commentaar puntsgewijze:

1. Sharpe gaat er van uit dat beide opties - niet alleen het testen, maar óók het niet-testen

van het kind - voor- en nadelen kunnen hebben. Hij verwijst in dit verband naar de Amerikaanse filosoof Nussbaum: 'the special agony of this situation is that none of the possibilities are harmless' - ieder handelingsalternatief kan in een tragedie eindigen.⁶⁹ De centrale vraag is uiteraard hoe groot de kans is dat het kind baat heeft bij dan wel geschaad wordt door de test. Gezien de sombere prognose voor dragers valt niet goed in te zien dat de jeugdige drager baat zou hebben bij vroege wetenschap. Overigens is het zo dat de schade die het kind treft/kan treffen in geval van een ongunstige uitslag irreversibel is: deze kennis kan niet worden weggepoetst. Hier staat tegenover dat de weigering om een kind te testen voorlopig is; het kind kan later, als het de jaren des onderscheids heeft bereikt, alsnog worden getest.

2. Natuurlijk zou de test een voordeel kunnen hebben voor de ouders, in zoverre een gunstige uitslag hun ongerustheid kan wegnemen. Het ervaringsgegeven dat de betreffende ouders in de regel de mogelijkheid van een ongunstige uitslag negeren - terwijl deze levensgroot aanwezig is (50%) - doet vermoeden dat de verwerkingsproblematiek voor de ouders na het ontvangen van een onverhoopt ongunstige uitslag groot zal zijn. Counseling lijkt hier dan ook eerder aangewezen dan het riskante avontuur van presymptomatische diagnostiek.

3. Sharpe rept met geen woord over het recht van het kind om niet te weten, in casu het recht om later zelf te (kunnen) beslissen over het al dan niet ondergaan van de test (zie hierboven). Dit recht kan niet worden 'overruled' door het gegeven dat ouders die om de test vragen de wettelijke vertegenwoordigers zijn van het kind. De ouderlijke macht is, zoals gezegd, geen vrijbrief om naar eigen goeddunken rechten van het kind terzijde te stellen, maar een opdracht om te zorgen dat het kind 'tot zijn recht komt'.

4. De kritiek van Sharpe bevat de nauwelijks verholen beschuldiging aan het adres van klinisch genetici dat zij aan de haal gaan met hun beroepsethiek, meer in het bijzonder met het beginsel van de niet-directiviteit - de geneticus 'legt immers zijn eigen opvattingen op aan de ouders'. Deze beschuldiging is niet terzake: zij gaat voorbij aan het gegeven dat de counselor zich hier in een driehoeksverhouding bevindt waarin hij óók rekening moet houden met de belangen en rechten van het kind, en zich dus niet a priori mag conformeren aan de waarden en voorkeuren van de ouders.

5. Ten slotte: de precieze porté van Sharpe's kritiek, alsmede zijn alternatief, zijn niet duidelijk. Bekritiseert hij de 'standaard-afwijzing', maar laat hij wel ruimte voor een afwijzing van het verzoek van de ouders in individuele gevallen, of bekritiseert hij iedere afwijzing? Indien hij een beoordeling 'van geval tot geval' voorstaat is niet duidelijk welke criteria deze beoordeling naar zijn mening zouden moeten oriënteren: in welke gevallen zou testen op verzoek van de ouders zouden mogen plaatsvinden - welke 'particular (parental) needs, values, and objectives' zouden gerespecteerd moeten worden? Sharpe geeft zelfs geen aanzet tot een antwoord - hetgeen de indruk versterkt dat hij zich eigenlijk verzet tegen iedere afwijzing, en voorstander is van een open toegang voor ouders die willen weten of hun kind drager is.

Ook vanuit sociaal-wetenschappelijke hoek ligt de restrictieve richtlijn ('niet testen op verzoek van de ouders') onder vuur.⁷⁰ Ik neem als voorbeeld de kritiek van de Britse onderzoekster Michie. Tegenover het bezwaar dat door predictief testen op bijvoorbeeld HD het 'recht van het kind om niet te weten' wordt geschonden stelt zij (onder andere) 'dat het niet-geteste kind het recht verliest om predictief te worden getest'.⁷¹ Dit is mijns inziens een aanvechtbare kritiek. Het jonge kind behoudt immers het recht om te zijner tijd zelf te kiezen voor de test. Michie lijkt het verschil tussen uitstel en afstel te miskennen. Maar wellicht bedoelt zij dat het recht van het kind om op zeer jeugdige leeftijd predictief te worden getest door uitstel van de test wordt geschonden ('adults lose their right to have been tested in childhood'). Hier bij rijst echter de vraag: waar is dat recht op gebaseerd? Welk belang wordt daarmee beschermd?

Ten tweede: tegenover het bezwaar dat het kind door predictief testen op HD ernstig kan worden geschaad stelt Michie: 'This may be true, but it may not be: We lack the evidence. There may also be benefits, such as giving more opportunity to prepare psychologically and practically for the future. Until we know what the actual, rather than the possible, effects are, we should avoid basing policy on speculation'.⁷² Misschien is niet-testen voor kind wel schadelijker dan wel testen. Michie pleit voor meer research naar (onder andere) de psychologische effecten van predictief onderzoek bij kinderen. 'Caution in the absence of evidence is 'second best'.' Wat hiervan te denken? Het belang van psychologisch onderzoek in de context van genetisch onderzoek behoeft geen betoog; dit kan bijdragen aan 'evidence based clinical genetics'. (De jarenlange traditie binnen het Rotterdamse Centrum voor Klinische Genetica heeft wat dit betreft - ook internationaal - een voorbeeldfunctie.) Michie's rechtvaardiging van predictief genetisch testen van jonge kinderen op onbehandelbare late onset ziekten zoals HD is echter wankel. Natuurlijk, het risico dat dergelijke testen het kind schaden is niet bewezen - maar wel aannemelijk. De gewenste 'evidence' kan slechts worden verkregen door een experiment met disproportionele risico's voor het kind. De bewijslast voor de aanname dat deze risico's zó speculatief of zó gering zijn dat arts/onderzoeker deze mag nemen berust bij de voorstanders van 'empiricism'. Michie lijkt te miskennen dat het principe 'niet schaden' ('Do no harm') óók de plicht behelst om geen ernstige schade te riskeren zonder goede, dit wil zeggen aan het belang van kind gerelateerde, redenen.

Volgens de Britse werkgroep kunnen ouders die hun kind presymptomatisch willen laten testen de terughoudendheid van (volwassen) personen 'at risk' ten aanzien van het ondergaan van de voorspellende Huntington-test soms moeilijk begrijpen, evenmin als een eventuele (toekomstige) terughoudendheid van hun eigen kind.⁷³ Men mag zeker niet veronderstellen dat het kind later zal willen weten of het drager is, en als het ware anticiperen op deze latere beslissing door het jonge kind alvast te laten testen; in de praktijk blijkt immers dat de meeste personen 'at risk' voor HD zich niet laten testen (ongeveer 85%). De taak van de counselor is de ouders bewust te maken van het zeer persoonlijke

karakter van de afweging van de voor- en nadelen van de test, en de ouders inzicht te geven in de beperkingen van hun eigen perspectief.

Uit de Britse enquête blijkt, zoals gezegd, dat veel (Britse) kinderartsen overtuigd zijn van het recht van ouders om hun kind te laten testen. Welnu, de 'parental rights' zijn in dit geval ethisch gezien zwak, gezien het vereiste respect voor de toekomstige autonomie van het kind en het beginsel van 'niet-schaden'.

Wat betreft de gezondheidsrechtelijke dimensie wijs ik op een opvallende wijziging in het Handboek Gezondheidsrecht van Leenen. In de tweede druk (uit 1988) stond: 'Hebben ouders recht op informatie over genetische ziekten en aanleg (bedoeld is uiteraard: genetische aanleg voor ziekten, GDW) van hun kinderen? (...) Tijdens de zwangerschap en voor de eerste periode na de geboorte zal deze vraag in positieve zin moeten worden beantwoord.'⁷⁴ Onduidelijk is wat Leenen hier precies bedoelde: hebben ouders ook recht op neonataal genetisch onderzoek naar de aanleg voor later optredende, onbehandelbare ziekten? Dit zou indruisen tegen recht van kind op niet-weten. Wat hier ook van zij, in de derde druk van het Handboek is deze passage aanmerkelijk gewijzigd: 'In het algemeen hebben ouders binnen de regels die bij minderjarigheid gelden ... recht op informatie over genetische ziekten en aanleg daarvoor bij hun kinderen, tenzij de arts geen inlichtingen mag verschaffen op grond van zijn zorg als een goed hulpverlener (art 1653I lid 3 WGBO)'.⁷⁵ Leenen lijkt hiermee aan te geven dat 'de zorg van een goed hulpverlener' (nader te bepalen) grenzen stelt aan het inwilligen van vragen van ouders om predictief genetisch onderzoek bij hun kind.

In het bovenstaande is de eerste categorie predictief testen bij minderjarigen toegespitst op HD, een (onbehandelbare) monogene, neuropsychiatrische ziekte. Deze toespitsing ligt, gezien de ervaring die met deze toepassing is opgedaan, voor de hand. Geldt de hier verdedigde, restrictieve, richtlijn ook voor a) niet-neurodegeneratieve ziekten en b) voor multifactoriële later in het leven optredende ziekten met een slechte prognose? Het valt op dat er, blijkens de enquête van de Britse werkgroep, onder Britse klinisch-genetici een sterke consensus bestaat wat betreft de afwijzing van het op verzoek van de ouders testen van kleine kinderen op dragerschap van neurodegeneratieve ziekten, terwijl er binnen deze groep geen consensus bestaat wat betreft het predictief testen van kleine kinderen op niet-neurodegeneratieve ('late onset') ziekten.⁷⁶ Deze bevinding suggereert dat er volgens een aantal artsen een moreel relevant verschil zou bestaan tussen voorspellend onderzoek naar beide typen van aandoeningen. Dit lijkt mij onhoudbaar; of de aandoening somatisch of neuropsychiatrisch is doet niet ter zake - kleine kinderen horen niet te worden getest op dragerschap van later in het leven optredende ziekten met een slechte prognose. De bewijslast voor de aanvaardbaarheid van een minder restrictief toelatingsbeleid wat betreft niet-neurodegeneratieve ziekten ligt uiteraard bij de voorstanders. In dezelfde lijn hoort er mijns inziens ook geen verschil te worden gemaakt wat betreft het erfelijkheidspatroon van de betreffende ziekten: verzoeken van ouders om hun kind te testen op de aanleg voor

multifactoriële ziekten uit de eerste categorie (schizofrenie, manische depressiviteit, etcetera) zouden niet 'soepeler' mogen worden beoordeeld dan verzoeken om presymptomatisch te testen op monogene ziekten zoals HD. Een ongunstige uitslag van dergelijke testen zou immers vanwege het ontbreken van preventieve en therapeutische opties dezelfde risico's hebben voor het kind.

Diagnostisch of predictief...?

Een Brits team onder leiding van Craufurd maakte enige tijd geleden melding van de volgende casus: het centrum voor klinische genetica werd gevraagd een HD-test te verrichten bij een 7-jarig dochtertje van een HD-patiënt. Het meisje vertoonde bepaalde neurologische symptomen die zouden kunnen wijzen op de (betrekkelijk zeldzame) juveniele vorm van HD.⁷⁷ Doel van de test is in dit geval het vermoeden van de ziekte te bevestigen. Craufurd c.s. vestigden in hun commentaar de aandacht op een belangrijke beperking van DNA-onderzoek bij dergelijke kinderen: hoewel de test een betrouwbare uitspraak mogelijk maakt over dragerschap van het kind, geeft een ongunstige uitslag géén uitsluitel over de vraag of de symptomen die kunnen wijzen op de aanwezigheid van een bepaalde ziekte (en die aanleiding waren voor de vraag om DNA-onderzoek) ook inderdaad het gevolg zijn van het gevonden gendefect. Het verzoek om de test werd geweigerd, om een aantal redenen. Om te beginnen zou een eventuele ongunstige uitslag niet kunnen bevestigen dat symptomen die kind momenteel heeft inderdaad wijzen op aanwezigheid van de ziekte. Ten tweede: indien het kind zou herstellen na een ongunstige uitslag van het DNA-onderzoek zou in feite geen diagnostische, maar een predictieve test zijn gedaan. De auteurs concluderen dat de - beperkte - bijdrage van de test aan het stellen van een diagnose moet worden afgewogen tegen de aanzienlijke psychosociale risico's indien de symptomen (achteraf) niet zouden wijzen op een reeds aanwezige HD.

De 'geëmancipeerde' minderjarige

Het komt voor dat een minderjarige zelf vraagt om toegang tot voorspellend onderzoek uit de eerste categorie (ook wat dit betreft is de voorspellende test op HD paradigmatisch). De internationale richtlijnen voor de HD-test hanteren de grens van de meerderjarigheid als inclusiecriteria (in ons land 18 jaar).⁷⁸ Sharpe heeft gelijk met zijn kritiek dat in de verantwoording van deze richtlijn aandacht ontbreekt voor de valide redenen die een minderjarige kan hebben om de test aan te vragen.⁷⁹ En wat te denken van het berokkenen van schade aan de jeugdige aanvrager ten gevolge van het niet-verrichten van de gewenste test? Denk in dit verband bijvoorbeeld aan een blijvende depressie en/of ongerustheid. De arts heeft, zo stelt Sharpe terecht, niet alleen de verantwoordelijkheid te voldoen aan de 'standard of care', maar ook 'to exercise good judgment as determined by each patients particular needs'. (59) Vasthouden aan een 'harde' leeftijdsgrens van 18 jaar is in ons land ook moeilijk te rijmen met de WGBO, die immers personen vanaf 16 jaar het recht toekent om zelf een behandelingsovereenkomst aan te gaan (in casu zelfstandig

te beslissen inzake het ondergaan van erfelijkheidsonderzoek). Het spreekt vanzelf dat artsen verzoeken om de test door jeugdige personen zorgvuldig toetsen. Dit zou kunnen betekenen dat vragen van minderjarigen vaker als 'ondoordacht' moeten worden beschouwd dan vragen van meerderjarigen. Een a priori weigering van minderjarigen is echter moeilijk te verdedigen. Recente richtlijnen van een Canadese werkgroep met betrekking tot presymptomatische diagnostiek van de ziekte van Alzheimer vervangen de grens van de meerderjarigheid dan ook terecht door 'the capacity to understand'.⁸⁰

CATEGORIE 2: Predictief onderzoek naar 'childhood' ziekten die te voorkómen en/of te behandelen zijn

Deze categorie van predictief onderzoek is vanuit ethisch oogpunt het minst problematisch; het behalen van 'gezondheidswinst' voor het kind vormt de belangrijkste rechtvaardiging voor predictief onderzoek.

Een actueel voorbeeld is presymptomatische diagnostiek van MEN 2A. Daarmee is ook in ons land sinds enige tijd de nodige ervaring opgedaan (deze diagnostiek is in ons land geconcentreerd in het Klinisch Genetisch Centrum Utrecht). De test biedt zekerheid over het al dan niet dragen van de aanleg voor schildklierkanker. Bij dragers kan door tijdig chirurgisch ingrijpen (het preventief verwijderen van de schildklier) de prognose sterk worden verbeterd. Veel ouders uit 'risico-families' blijken hun kinderen te willen laten onderzoeken. Belangrijkste motieven zijn het voorkómen van belastend periodiek onderzoek (gericht op een vroegtijdige detectie van de tumor) en het verkleinen van de gezondheidsrisico's door tijdig chirurgisch ingrijpen.

Ik spits mijn commentaar toe op drie aspecten. Het *eerste* betreft het belang van zorgvuldig psychosociaal evaluatie-onderzoek. Over de psychische impact van deelname aan het MEN 2A dragerschapsonderzoek is nog weinig bekend. Het Utrechtse team benadrukt terecht dat de procedure bij het geven van uitslagen en bij de begeleiding van de onderzochte familieleden bij het verwerken van het goede of het slechts nieuws speciale aandacht vragen.⁸¹ De psychosociale gevolgen van deelname zijn voorwerp van empirisch onderzoek. Men hoopt langs die weg meer zicht te krijgen in bijvoorbeeld 'voorspellers' voor een problematische verwerking van de testuitslag. De eerste, voorlopige, resultaten van het psychologisch evaluatie-onderzoek zijn tot op zekere hoogte vergelijkbaar met de bevindingen van soortgelijk onderzoek naar predictief onderzoek op HD (mondelinge mededeling Grosveld, psycholoog verbonden aan het onderzoeksteam te Utrecht).⁸² Dragere vertonen een schrikreactie. Zij hebben veelal behoefte aan een directe operatie. De niet-dragers reageren opgelucht. Hun blijdschap wordt echter overschaduwed door gevoelens van schuld (vergelijkbaar met de 'survivor guilt'), leegte, en vervreemding. Deze bevinding onderstreept het uitgangspunt dat presymptomatische diagnostiek vraagt om een adequate pre- en post-test counseling, óók als het gaat om een

ziekte waarvoor preventie mogelijk is.

Dat het beginsel van 'weldoen' of 'niet schaden' vraagt om de beschikbaarheid van psychosociale deskundigheid in het kader van predictief testen, moge ook blijken uit de bevinding dat in veel families sprake is van zogenaamde pre-selectie, dit is een irrationele toedeling van de 'ziekenrol' aan een asymptomatische individu in families waarin een bepaalde ziekte voorkomt die met onzekerheden is omgeven, zoals HD, de ziekte van Alzheimer, en ook MEN 2A.⁸³ Vaak is de 'gepreselecteerde' persoon nog kind. Preselectie functioneert onder andere als een 'coping' strategie om stress en bezorgdheid ten gevolge van de van de onzekerheid te beperken. Door preselectie wordt een illusie van onzekerheid-reductie en bescherming (van de andere personen 'at risk') gecreëerd. Vindt pre-selectie plaats, dan is er sprake van een voortdurende bevestiging door een herhaalde associatie van het gepreselecteerde individu met de patiënt, zodat ieder gaat geloven dat het gecreëerde scenario het enig mogelijke is. Dat dit dramatische gevolgen kan hebben voor het betreffende kind laat zich raden.

De herkenning van dit soort familie-dynamiek door de hulpverlener is van groot belang voor een geslaagde counseling. De hulpverlener zal een rationele kijk van de familieleden moeten bevorderen met het oog op het voorkómen en/of verkleinen van problemen. Het is in dit verband onder andere van belang om de verwanten die *niet* gepreselecteerd zijn te doordringen van het irrationele van preselectie; zij kunnen immers, indien onderzoek uitwijst dat zijzelf drager zijn, grote psychische problemen krijgen met de aanvaarding van de realiteit dat zij de ziekte zullen krijgen.

Het Utrechtse psychologische evaluatie-onderzoek betreft uitsluitend de oudere deelnemers (en hun ouders) - de psychische impact van het onderzoek (en de eventuele operatie) voor jongere kinderen wordt niet onderzocht. De argumenten om kleine kinderen niet bij het evaluatie-onderzoek te betrekken zijn tweeledig. (mondelinge mededeling drs. F. Grosveld) Ten eerste zijn de geteste kinderen regelmatig zeer jong (3 jaar), waardoor deelname onmogelijk zou zijn. Ten tweede bestaat bij een aantal ouders een grote weerstand tegen het bedoelde psychologisch onderzoek van hun kinderen. Dit zou kunnen betekenen dat de instroom laag zou zijn, hetgeen methodologische problemen met zich mee brengt. Wat hiervan te denken?

Met de Britse werkgroep wil ik het belang van onderzoek naar de effecten van predictief onderzoek voor het welbevinden van de betreffende kinderen onderstrepen.⁸⁴ Dergelijk onderzoek kan onverwachte risico's aan het licht brengen en leiden tot een bijstelling van het test- en /of informatiebeleid. In de termen van Marteau: psychosociaal onderzoek draagt bij aan beleidsontwikkeling 'not upon the shifting sands of conjecture, anecdote, and prejudice, but upon the more solid rocks of empirical evidence'.⁸⁵ De genoemde overwegingen om kinderen niet bij het onderzoek rond de MEN 2A-test te betrekken zijn voor discussie vatbaar. Om te beginnen zijn andere deskundigen van mening dat het wel degelijk mogelijk (en zinvol) is ook kleine kinderen in dergelijke evaluatie-studies te betrekken. Het spreekt vanzelf dat men dan de onderzoeksinstrumenten moet aanpassen.

En bovendien moet men niet te snel capituleren voor een eventuele weerstand terzake bij ouders. Vraag is waar de genoemde weerstand vandaan komt. Het is goed denkbaar dat men ouders met goede argumenten kan overtuigen van het belang van het psychologisch onderzoek.

Een *tweede* punt voor ethisch commentaar betreft de 'timing' van presymptomatische diagnostiek bij kinderen. De vraag is niet zozeer of men op jonge leeftijd predictief test op MEN 2A, maar wanneer precies: wat is de ideale leeftijd voor de test en de eventuele preventieve operatie? Als voordeel van vroeg ingrijpen geldt dat de kans op uitzaaiingen nihil is. Daar staat echter, volgens een deel van de betrokken hulpverleners, een dubbel nadeel tegenover. Ten eerste is de preventieve verwijdering van de schildklier niet zonder risico: de kans bestaat dat de spraakzenuw - die over de schildklier heen loopt - wordt beschadigd. Ten tweede wijst men er op, dat kinderen op oudere leeftijd kunnen begrijpen wat er aan de hand is, en eventueel zelf kunnen deelnemen aan de besluitvorming. Tegen deze achtergrond zijn sommige hulpverleners van mening dat de eventuele preventieve winst niet opweegt tegen de bezwaren tegen thyreoidectomie op zeer jeugdige leeftijd.⁸⁶ Zij achten het in het algemeen gerechtvaardigd, zo niet aangewezen, om (de test en) de operatie uit te stellen tot de leeftijd van 12-13 jaar of totdat resultaten van de periodiek te verrichten 'klassieke' biochemische stimuleringstest ongunstig blijken. De meerderheid van de patiënten die pas werden geopereerd na een positieve uitslag van deze test kreeg geen recidiverende kanker. Dit standpunt is niet onweersproken gebleven. Zo acht Utiger de vondst van microscopische carcinomen bij kinderen en adolescenten met een gunstige uitslag van de klassieke biochemische test zorgwekkend, want deze kunnen agressief zijn.⁸⁷ Hij bepleit daarom testen-en-opereren op de leeftijd van 4-5 jaar. Hij wijst er verder op dat er geen enkel bewijs is dat het risico van de operatie bij oudere kinderen kleiner is dan bij zeer jeugdige kinderen.

Tegen deze achtergrond zijn er mijns inziens inderdaad geen overtuigende morele argumenten voor het uitstellen van predictief onderzoek. Indien de risico's van de chirurgie inderdaad gelijk zijn (niet leeftijd-afhankelijk), en uitstel van de voorspellende DNA-test en de operatie mogelijk betekent dat men bij een aantal kinderen te laat komt, behoeft niet het vervroegen van leeftijdsgrens, maar juist uitstel een rechtvaardiging. Het tweede genoemde voordeel van uitstel, nl dat het oudere kind kan participeren in de besluitvorming, weegt niet op tegen het mogelijke gezondheidsrisico van uitstel. Internationaal gezien lijkt er sprake te zijn van een trend naar een steeds verdere verlaging van de leeftijd waarop kinderen predictief (kunnen) worden getest op MEN 2A, waarbij ook de door Utiger bepleite grens (4-5 jaar) ter discussie wordt gesteld. Ten *derde* rijst de vraag, of deelname aan dit type predictief onderzoek geheel vrijwillig zou moeten zijn of niet.

Veelal luidt de ethische vraag ten aanzien van predictief genetisch onderzoek bij kinderen: 'mag het?'. Bij categorie 2, waar in het verlengde van een ongunstige uitslag effectieve medische interventies mogelijk zijn, is de vraag legitiem: 'zou het niet moeten?' Het is

hierbij van belang een onderscheid te maken tussen drang en dwang (in de ruime betekenis van: het verrichten van presymptomatische diagnostiek bij het kind tegen de wil van de ouders).

Bij drang ten aanzien van ouders denk ik vooral aan morele druk door de arts. Mag de arts bij de ouders aandringen op het geven van toestemming voor predictief genetisch onderzoek uit de tweede categorie? De beantwoording van deze vraag veronderstelt een bezinning op de morele verantwoordelijkheid van ouders met betrekking tot de gezondheid van hun kinderen. Uitgangspunt is dat ouders de gezondheidsbelangen van hun kinderen dienen te behartigen. Het is in dit verband nuttig te wijzen op het onderscheid van Hilhorst tussen twee typen handicaps: enerzijds aangeboren handicaps, die 'onontkoombaar met het leven mee komen' ('niemand kon er iets aan doen'), en anderzijds 'aangedane' handicaps, die op een of andere manier het gevolg zijn van een menselijke keuze: mensen staan (mede) aan de basis ervan, de handicap zou te voorkómen zijn geweest.⁸⁸ Hilhorst spitst zijn beschouwing toe op beslissingen inzake het wel of niet behandelen van ernstig gehandicapte of premature pasgeborenen en inzake prenatale diagnostiek. Het genoemde onderscheid is mijns inziens ook relevant voor de onderhavige categorie van voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen. Door toenemende kennis is van steeds meer ziekten van de kinderleeftijd de aetiologie bekend - 'zij komen niet langer uit de lucht vallen'. Naarmate de moleculair-biologische achtergrond van meer aandoeningen is opgehelderd, wordt het steeds vaker mogelijk kinderen 'at risk' op dragerschap te testen, en, waar nodig, preventieve maatregelen te nemen. Dit betekent, in de termen van Hilhorst, dat steeds meer 'childhood' ziekten in principe buiten de categorie 'aangeboren' komen te liggen. Het niet-benutten van de mogelijkheden om deze ziekten te voorkómen komt zo onder de noemer van de plicht tot verantwoording te staan.⁸⁹ (Zie in dit verband ook de opmerkingen over 'genetische verantwoordelijkheid' in hoofdstuk 6).

Wanneer ouders geen toestemming geven voor predictief genetisch onderzoek uit de tweede categorie ligt het voor de hand dat de arts hen aanspreekt op hun taak om (als onderdeel van hun zorgplicht jegens het kind) de gezondheidsbelangen van het kind te behartigen. Dit is een vorm van (morele) drang. Een afwijzing daarvan met een verwijzing naar de traditionele niet-directiviteit van de hulpverlener inzake erfelijkheidsvoorlichting is misplaatst. (zie hoofdstuk 6) Wat als dit appèl niet helpt, en de ouders volharden in het weigeren van toestemming? De Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst biedt de arts de mogelijkheid dan toch te handelen (in casu: predictief onderzoek te verrichten) als de zorg van een goed hulpverlener dat vereist. De algemene norm in dat verband is, dat het moet gaan om situaties waarin een ernstig nadeel dreigt voor de gezondheidstoestand van het kind. Men kan zich hierbij afvragen of dan ook geen kinderbeschermingsmaatregel meer nodig is. Onder gezondheidsjuristen lijkt hierover enig verschil van mening te bestaan.⁹⁰ Mij lijkt een kinderbeschermingsmaatregel is ieder geval nodig indien de ouders het de arts praktisch onmogelijk maken datgene te doen waartoe hij als goed hulpverlener verplicht is, bijvoorbeeld door het kind mee naar huis te

nemen. Of voor predictief onderzoek bij kinderen jonger dan 12 jaar zonder toestemming van de ouders een beroep op de WGBO volstaat of (onder omstandigheden) ook een kinderbeschermingsmaatregel nodig zou zijn, blijft hier verder buiten beschouwing. Ik beperk mij tot enkele kanttekeningen bij de vraag onder welke voorwaarden deze testen zonder toestemming van de ouders vanuit ethisch oogpunt verantwoord zouden kunnen zijn.

Hier en daar lijkt de opvatting te bestaan dat het betreffende onderzoek gerekend moet worden tot de 'medisch noodzakelijke zorg' (die ouders niet aan hun kind mogen onthouden).⁹¹ Het is echter zeer de vraag of een weigering door ouders van toestemming voor bijvoorbeeld een bloedtransfusie op één lijn kan worden gesteld met een weigering van predictief onderzoek bij het kind (jonger dan 12 jaar). Bij het eerste gaat het om een acute, levensbedreigende situatie, bij het laatste niet. Voor de beantwoording van de vraag of predictief onderzoek zonder toestemming van de ouders mag plaatsvinden lijken mij onder andere de volgende factoren relevant:

- de ernst van de ziekte of handicap die men zou willen voorkómen;
- de grootte van de kans dat het betreffende kind de aanleg voor de ziekte draagt;
- de grootte van het risico dat een kind met de aanleg voor de ziekte inderdaad ziek wordt als geen preventieve maatregelen worden genomen;
- de mate van effectiviteit en de belasting van de preventieve opties;
- de termijn waarop zich de ziekte eventueel zal manifesteren;

gaat het om een immanent of een ver verwijderd risico?

Als *vuistregel* verdedig ik dat het 'overrulen' van een weigering van de ouders eerder aanvaardbaar is naarmate de kans op ernstige gezondheidsschade bij het achterwege laten van het onderzoek groter en immanenter is. Terughoudendheid lijkt mij echter geboden. Men dient zich ook te realiseren dat, anders dan het toepassen van bijvoorbeeld een bloedtransfusie tegen de wil van de ouders, predictief onderzoek op zich het kind geen medisch voordeel biedt; dit voordeel kan pas worden behaald door in geval van een ongunstige uitslag preventieve maatregelen te nemen. Gaat het daarbij om een eenmalige medische interventie, bijvoorbeeld chirurgisch ingrijpen, dan kan deze, indien de ouders zich ook daartegen zouden verzetten, betrekkelijk gemakkelijk plaatsvinden. Sommige preventieve interventies, zoals een dieet of een (andere) aanpassing van de leefstijl, vragen echter om een continue medewerking en inzet van de ouders, en zijn dus in de praktijk niet of nauwelijks afdwingbaar. Is testen zonder toestemming van de ouders wel wenselijk als men voor de uitvoering van de preventieve maatregelen op hun motivatie en 'commitment' is aangewezen?

Het verrichten van predictief genetisch onderzoek bij kinderen jonger dan 12 jaar zonder toestemming van de ouders is slechts aanvaardbaar als *ultimum remedium*. Het is zaak om deze onverkwikkelijke situatie zoveel mogelijk te voorkómen door weigerachtige ouders te overreden tot het geven van toestemming voor medische verrichtingen die zij als ouder (als goed vertegenwoordiger) niet zouden mogen weigeren. Het gegeven dat het

zelden of nooit zal gaan om acute ('emergency') situaties betekent dat de hulpverlener de tijd heeft voor nadere pogingen tot overreding - en dat hij deze tijd moet nemen.

CATEGORIE 3: PGO naar 'childhood' ziekten, waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is.

Ten aanzien van deze derde categorie overheerst dissensus. Standpunten van gezaghebbende commissies staan diametraal tegenover elkaar. Zo acht de Britse werkgroep predictief testen 'clearly appropriate' indien de betreffende ziekte zich veelal 'in childhood' manifesteert of er effectieve medische interventies beschikbaar zijn.⁹² Als de ziekte zich veelal op jeugdige leeftijd openbaart, is predictief testen dus ook 'clearly appropriate' als de mogelijkheid van gezondheidswinst ontbreekt. De klinisch-geneticus Clarke, voorzitter van de werkgroep, licht toe dat de werkgroep predictief testen op 'childhood' ziekten buiten beschouwing heeft gelaten 'because the ethical and practical concerns that abound in relation to testing for late onset disorders simply do not apply.'⁹³ De commissie van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' daarentegen acht voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen slechts verantwoord indien effectieve curatieve of preventieve behandelingen mogelijk zijn (die vroeg in het leven moeten worden gestart om maximaal effectief te zijn).⁹⁴ Deze commissie wijst ook predictief onderzoek op onbehandelbare 'childhood' ziekten van de hand. Dit standpunt komt overeen met de aanbevelingen van de 'Committee of Ministers' van de Europese Gemeenschap.⁹⁵

Het standpunt van de Britse werkgroep wordt mijns inziens gekenmerkt door achte-loosheid, terwijl het standpunt van de Amerikaanse commissie al te rigide is. Ik zou willen verdedigen dat de waarheid in het midden ligt: predictief genetisch onderzoek (op verzoek van de ouders) naar de aanleg voor ziekten van de kinderleeftijd kan onder bepaalde voorwaarden aanvaardbaar zijn, ook al ontbreekt de mogelijkheid van gezondheidswinst. Mijn bezwaar tegen het standpunt van de Britse werkgroep is dat reële zorgen rond en risico's van de betreffende testen veel te gemakkelijk (bij voorbaat) worden geïgnoreerd. Het standpunt van de voorzitter van de werkgroep, dat de bezwaren tegen predictief onderzoek van kinderen op de aanleg voor 'late onset' ziekten met een sombere prognose (predictieve testen uit de eerste categorie) simpelweg niet van toepassing zijn op predictief testen op ziekten uit de onderhavige categorie, is merkwaardig - en kan met een verwijzing naar het rapport van de werkgroep zelf worden weerlegd. Een aantal (belangrijke) bezwaren tegen testen uit de eerste categorie is inderdaad niet van toepassing op testen uit de derde categorie. Dit geldt mijns inziens vooral voor het bezwaar dat de testen een inbreuk zijn op het recht van het kind om niet te weten, en voor het bezwaar dat het onderzoek c.q. het inlichten van de ouders over de uitslag ervan een inbreuk is op de vertrouwelijkheid van de informatie. *Andere* (deels door de werkgroep genoemde) zorgen rond en bezwaren tegen testen uit de eerste categorie gelden echter ook (evenzeer of tot op zekere hoogte) voor testen uit de derde categorie, onder

andere:

- het risico dat het kind gedupeerd wordt door verkeerd begrepen informatie;
- het risico dat de hechting 'bonding' van de ouders aan het kind wordt bemoeilijkt;
- het risico van sociale stigmatisering, bijvoorbeeld doordat de omgeving in geval van een ongunstige uitslag nodeloos lage verwachtingen heeft met betrekking tot het kind;
- het risico van het 'vulnerable child syndrome'.

Tegen de achtergrond van deze risico's en zorgen acht ik het standpunt van de werkgroep met betrekking tot testen uit deze categorie ('clearly appropriate') onverantwoord.

Dit betekent niet dat het tegenovergestelde standpunt van de Amerikaanse commissie ('testen uit de derde categorie zijn onverantwoord') moet worden onderschreven. De commissie geeft voor dit standpunt geen argumenten. De reden voor haar standpunt is vermoedelijk dat predictief onderzoek het kind zou kunnen schaden (zie de genoemde risico's). Is een dergelijke argumentatie in termen van het 'schade-principe' in moreel opzicht dwingend? Ik waag dit te betwijfelen. Een 'strengere' toepassing van het schade-principe ziet er als volgt uit:⁹⁶

- a. testen uit deze categorie kunnen het kind schade berokkenen;
- b. zelfs indien deze schade beperkt is, of zich maar zelden voordoet, weegt zij zwaarder dan de voordelen van dergelijke testen, hoe groot deze ook mogen zijn.

De conclusie van deze argumentatiefiguur luidt dat deze categorie predictief onderzoek achterwege dient te blijven.

Men kan hiertegenover verdedigen dat een verantwoorde stellingname vraagt om:

- a. het afwegen van de voordelen tegen de risico's (niet: het tot iedere prijs vermijden van ieder risico);
 - b. de erkenning dat in een aantal gevallen de voordelen kunnen opwegen tegen de nadelen;
 - c. de erkenning dat, indien de uitkomst van de afweging onduidelijk is, de door de ouders gemaakte afweging een belangrijk gewicht krijgt in de besluitvorming.
- Binnen dit argumentatiemodel, dat zich verzet tegen de 'tyrannie' van één (streng geïnterpreteerd) ethisch beginsel (in casu 'primum non nocere'), krijgt het beginsel van respect voor autonomie van de ouders een belangrijk gewicht - al blijven de 'best interests' van het kind het primaire aandachtspunt.

Terwijl de Britse werkgroep de risico's van dit type testen veronachtzaamt, gaat de Amerikaanse commissie geheel voorbij aan de mogelijke psychosociale *voordelen* ervan. De Britse 'Genetic Interest Group' (GIG) vraagt terecht om aandacht voor deze mogelijke voordelen.⁹⁷ Zij denkt daarbij vooral aan het wegnemen van gevoelens van ernstige onzekerheid bij de ouders, en aan het tijdig aanpassen van de leefomgeving. Bij aldus gemotiveerde aanvragen door ouders van dergelijke testen kan ook het kind zelf in psychosociaal opzicht baat hebben.

Zonder met de GIG te willen pleiten voor de erkenning van een ongekwificeerd recht van ouders om hun kind te laten testen op de aanleg voor 'childhood' ziekten, denk ik dat

er ruimte zou moeten zijn voor het honoreren van dergelijke aanvragen. Per geval zal in samenspraak tussen ouders en het betreffende team een afweging van de 'pros and cons' moeten worden gemaakt. *Voorwaarden* voor het verrichten van dit type presymptomatische diagnostiek zijn dat

- de ouders adequaat zijn geïnformeerd over de mogelijke (niet-medische) voor- en nadelen, en vervolgens toestemming verlenen;
- de mogelijke voordelen proportioneel zijn aan de mogelijke nadelen;
- psychosociale ondersteuning gewaarborgd is, teneinde de kans op schade te beperken;
- psychosociaal evaluatie-onderzoek plaatsvindt.

In het algemeen zal dit type predictief onderzoek waarschijnlijk eerder verantwoord zijn naarmate de betreffende ziekte zich op jongere leeftijd manifesteert.

Een te onderscheiden probleem doet zich voor met betrekking tot ziekten (waarvoor geen preventie of behandeling beschikbaar is) met een variabele 'beginleeftijd', met name ziekten die zich veelal manifesteren op de kinderleeftijd, maar soms (aanmerkelijk) later. Men zou deze ziekten kunnen onderbrengen in een subcategorie bij de onderhavige, derde, categorie van predictief genetisch onderzoek. De Britse werkgroep acht ook in dit geval predictief testen op verzoek van de ouders 'clearly appropriate'.⁹⁸ Dit is merkwaardig, omdat de bezwaren die gelden ten aanzien van presymptomatische diagnostiek bij kinderen van dragerschap van 'adult' ziekten alle aan de orde (kunnen) zijn bij testen uit deze subcategorie. Dit geldt bijvoorbeeld óók voor het bezwaar dat de test een inbreuk kan zijn op het recht van het kind om niet te weten. De grootte van het risico voor het kind zal mede afhangen van de kans dat de betreffende 'childhood' ziekte zich pas op later leeftijd manifesteert; als een 'late onset' een grote uitzondering is, is het risico dat men de facto test op een 'late onset' ziekte heel klein, terwijl dit risico toeneemt naarmate de beginleeftijd van de betreffende ziekte variabelere is. Vanwege dit extra risico is ten aanzien van predictief onderzoek naar ziekten met een variabele beginleeftijd een grotere terughoudendheid op zijn plaats dan ten aanzien van voorspellend onderzoek naar de aanleg voor ziekten die zich *altijd* op (zeer) jeugdige leeftijd manifesteren. Naarmate de manifestatie op latere leeftijd frequenter is (minder het karakter heeft van een uitzondering) valt predictief genetisch onderzoek (op jonge leeftijd) in deze subcategorie moeilijker te rechtvaardigen.

CATEGORIE 4: PGO naar ziekten waarbij wellicht preventie en/of behandeling mogelijk is.

In een aantal gevallen is onzeker of dragers van een predispositie door kennis van hun genetische status gezondheidswinst kunnen behalen. Voorbeelden van deze categorie van voorspellend onderzoek betreffen LFS en familiale hypertrofische cardiomyopathie (FHC).

Indien de effectiviteit van medische interventies ('monitoring', profylactische chirurgie,

medicatie, etcetera) of van aanpassingen van dieet of leefstijl onbewezen is, dient men deze expliciet te presenteren als experimenteel. Van een sterke aanbeveling om kinderen 'at risk' predictief te testen - zoals bij voorspellend onderzoek uit de tweede categorie - kan hier geen sprake zijn. Predictief onderzoek uit de vierde categorie zou aan tenminste de volgende *voorwaarden* moeten voldoen:

- de 'informed consent' procedure moet voldoen aan de vereisten met betrekking tot een research protocol;⁹⁹
- het predictieve onderzoek dient bij voorkeur plaats te vinden in het kader van een researchprogramma, waarin de effectiviteit van de vermeende preventieve optie systematisch wordt bestudeerd. Alleen zo is de ontwikkeling van 'evidence based genetic medicine' mogelijk;
- het evaluatie-onderzoek zou behalve de medische ook de psychosociale aspecten moeten betreffen, onder andere omdat deze laatste cruciaal kunnen zijn voor het toekomstige testbeleid indien mocht blijken dat de medische voordelen van presymptomatische diagnostiek onduidelijk blijven (of zelfs ontbreken);
- predictief onderzoek bij (jonge) kinderen naar de aanleg voor laat in het leven optredende ('adult') ziekten is slechts verantwoord indien dit naar verwachting van belang is voor het verhogen van de effectiviteit van de experimentele preventieve opties;
- de verwachte medische (preventieve) voordelen enerzijds en de mogelijke risico's en bezwaren anderzijds moeten proportioneel zijn. Dit vereist een afweging van onder andere de penetrantie van de genmutatie waarop men het kind zou willen testen, de ernst van de betreffende ziekte, de belasting van eventuele preventieve alternatieven voor predictief genetisch onderzoek (bijvoorbeeld periodiek medisch onderzoek, gericht op vroegtijdige detectie van de ziekte), de belasting en verwachte mate van effectiviteit van de (vermeende) preventieve opties voor kinderen die de erfelijke aanleg voor de ziekte blijken te dragen, en de psychosociale risico's van presymptomatische diagnostiek. Het moge duidelijk zijn dat het vaak zal gaan om delicate afwegingen - waarbij verschillende uitkomsten verdedigbaar kunnen zijn.

In het algemeen zal men terughoudender dienen te zijn met het verrichten van predictief genetisch onderzoek uit de vierde categorie naarmate de verwachte effectiviteit van de voorgestelde preventieve optie geringer is en de prognose voor patiënten met de betreffende ziekte somberder.

Dat predictief genetisch onderzoek uit deze categorie vraagt om lastige afwegingen, waarbij weldenkende mensen soms tot een verschillende conclusie kunnen komen, kan worden geïllustreerd aan de hand van presymptomatische diagnostiek van LFS bij (zeer) jonge kinderen. Zoals beschreven in het vorige hoofdstuk, achtte een Amerikaanse commissie deze voorspellende diagnostiek alles afwegend aanvaardbaar, met name vanwege de mogelijkheid dat men bij jeugdige dragers vroegtijdig een abdominale tumor, die bij dit syndroom vaker vóórkomt, zou kunnen ontdekken en beter behandelen.¹⁰⁰ De Landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom daarentegen concludeerde dat dergelijke

testen vooralsnog onverantwoord zijn, aangezien de preventieve waarde ervan zeer beperkt (en deels volstrekt speculatief) is, terwijl de psychosociale risico's van en bezwaren tegen het testen van kleine kinderen (op verzoek van de ouders) groot zijn.¹⁰¹

Presymptomatische diagnostiek van FHC bij jonge kinderen uit risico-families vindt in enkele (buitenlandse) centra al geruime tijd plaats. Deze praktijk is in de medische vakliteratuur regelmatig voorwerp van discussie. Sommige auteurs bekritiseren dergelijke predictief onderzoek omdat, net als bij voorspellend onderzoek naar de ziekte van Huntington, het risico bestaat dat het kind zal opgroeien 'under a cloud of doom'.¹⁰² Het is echter zeer de vraag of de analogie met de ziekte van Huntington terzake is. Ten eerste is FHC geen 'late onset' ziekte, maar een aandoening met een variabele beginleeftijd, die zich regelmatig al manifesteert op de kinderleeftijd in de vorm van 'sudden death'. Bovendien zou het profylactisch gebruik van bepaalde medicijnen (bijvoorbeeld amiodarone) misschien de morbiditeit en mortaliteit kunnen beperken.¹⁰³ Dit laatste wordt overigens door anderen betwijfeld. Bij de afweging moet men ook verdisconteren dat de wetenschap dat een kind de aanleg heeft voor FHC van belang kan zijn voor beslissingen inzake deelname van het kind aan sport: het vermijden van grote lichamelijke inspanning kan het risico op een plotseling overlijden aanzienlijk beperken. Zo gezien hoeft wetenschap van dragerschap geenszins te leiden tot een 'cloud of doom', maar biedt het een reële weg naar overleven op lange termijn. Dit laat onverlet dat het risico bestaat dat de ouders zich al te beschermend jegens het kind opstellen.¹⁰⁴

Als alternatief voor predictief genetisch onderzoek noemen Clarke en Harper de mogelijkheid van periodiek lichamelijk onderzoek bij het kind 'at risk'.¹⁰⁵ Zodoende zou men de eerste symptomen van de ziekte tijdig kunnen ontdekken en vroegtijdig de behandeling kunnen starten. Predictief genetisch onderzoek zou men beter kunnen uitstellen totdat het kind oud genoeg is om daar zelf over te beslissen. Hierbij rijst echter de vraag of niet ook periodiek lichamelijk onderzoek een ernstige (psychische) belasting voor de betrokkenen kan inhouden.

Al met al bestaan ook bij deze toepassing meer vragen dan antwoorden. Indien inderdaad op goede gronden mag worden verwacht dat toediening van bepaalde geneesmiddelen de symptomen kan uitstellen, lijkt het niet onverantwoord om in een onderzoekssetting - met inachtneming van de genoemde voorwaarden - bij jonge kinderen voorspellend onderzoek naar FHC te verrichten.

8.3.3 Screening

In het verlengde van de toenemende mogelijkheden tot predictief genetisch onderzoek van leden van 'risico-families' zal het naar verwachting steeds vaker mogelijk zijn om binnen asymptotische populaties bevolkingsonderzoek te verrichten naar de genetische aanleg voor toekomstige ziekten. In dit hoofdstuk komen ethische aspecten van predictief-gene-

tische screening van minderjarigen aan de orde. Ten eerste besteed ik aandacht aan de 'klassieke' neonatale screening op behandelbare ziekten, zoals PKU (8.3.3.1). Vervolgens belicht ik 'de ethiek' van een eventuele uitbreiding van het screeningspakket voor minderjarigen (8.3.3.2). Om te beginnen de neonatale screening op de aanleg voor *onbehandelbare* ziekten en vervolgens de screening (van neonaten en/of scholieren) op genetische vatbaarheden voor later optredende multifactoriële ziekten die door een aanpassing van de leefstijl kunnen worden voorkómen.

Om te beginnen een algemene opmerking over screening. Screeningsprogramma's kunnen niet alleen voordelen bieden voor de leden van de doelgroep (denk bijvoorbeeld aan gezondheidswinst), maar kennen ook risico's, waaronder psychosociale risico's (denk bijvoorbeeld aan het gevaar van valse geruststelling,odeloze onrust, etcetera). Door de Gezondheidsraadcommissie 'Genetische screening' zijn algemene criteria geformuleerd waaraan genetische screeningsprogramma's moeten voldoen.¹⁰⁶ Van cruciaal belang is dat screening kan slechts verantwoord kan zijn indien de voordelen ervan duidelijk opwegen tegen de nadelen. Dit uitgangspunt onderstreept het belang van een zogenaamd '*evidentie*'-model voor de ontwikkeling van het beleid terzake: de besluitvorming inzake de eventuele introductie van screeningsprogramma's dient plaats te vinden op basis van een evaluatie van klinische research en een interdisciplinaire analyse van de normatieve problemen van de betreffende screening. Dit model is verre te prefereren boven een '*improvisatie*'-model (een '*extemporaneous*' model), waarbij vooral de feitelijke praktijk, professionele gewoonten en 'consumer forces' het gebruik van screeningtesten bepalen en rechtvaardigen.¹⁰⁷

8.3.3.1 Behandelbare ziekten van de kinderleeftijd

Ten aanzien van dit type screening rijzen twee clusters van ethische vragen. In de eerste plaats de vraag of deelname aan deze screening niet verplicht zou moeten zijn. Ten tweede verdienen enkele vragen met betrekking tot de informed consent nadere aandacht.

Vrijwillig of gedwongen?

Deelname aan neonatale screening vindt in ons land plaats op vrijwillige basis. De commissie 'Genetische screening' van de Gezondheidsraad heeft het vereiste van vrijwillige deelname nog eens onderstreept. Vrijwilligheid is, aldus deze commissie, een *absolute* voorwaarde bij screening: 'De toelaatbaarheid van een programma staat of valt met de vrijheid die aan de te testen personen wordt gelaten om aan het programma deel te nemen en uit de handelingsopties te kiezen.'¹⁰⁸ Uit deze formulering blijkt overigens dat de commissie bij deze voorwaarde primair denkt aan het screenen van (jong-)volwassenen; met betrekking tot kleine kinderen - waaronder pasgeborenen - kan men immers niet spreken van 'de vrijheid die aan de testen personen wordt gelaten om aan het programma deel te nemen'. Dit laat onverlet dat de commissie ook met betrekking tot neonatale

screening op behandelbare ziekten vasthoudt aan het beginsel van vrijwillige deelname: de ouders beslissen.

Voor een nadere ethische evaluatie van het criterium van vrijwilligheid terzake is het (opnieuw) van belang een onderscheid te maken tussen dwang en drang. Anders dan de commissie van de Gezondheidsraad suggereert ('Het toepassen van dwang of drang is uit den boze') kan men dwang en drang niet in één adem afwijzen.

Het standpunt dat ook bij deze screening vrijwilligheid een absolute voorwaarde is, is geenszins vanzelfsprekend. In een aantal landen is deelname niet-vrijwillig. De medisch-socioloog Wertz en de ethicus Fletcher voorspellen op basis van hun internationaal onderzoek: 'In the future, as more evidence of the benefits of early treatment accrues, the weight of opinion is likely to shift towards mandatory screening of newborns'.¹⁰⁹ Ook zichzelf zijn voorstander van verplichte deelname aan deze screening: pasgeborenen zijn immers kwetsbaar en niet in staat om zichzelf te beschermen. In het door hen opgestelde concept voor een 'Universele Ethische Code' staat dan ook het volgende: 'The only exception to the rule of voluntary screening should be newborns, if, and only if, early treatment is available that would benefit the newborn. Governments have obligations to protect their most vulnerable citizens'.¹¹⁰ Wat hiervan te denken?

Om te beginnen betwijfel ik of er inderdaad sprake is van een internationale trend in de richting van gedwongen deelname aan neonatale screening. Behalve de commissie Screening van de Gezondheidsraad, houden bijvoorbeeld ook de Britse 'Nuffield Council on Bioethics', de ethische commissie van de British Medical Association, de Raad van Europa, en de commissie van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' een pleidooi voor vrijwillige deelname.¹¹¹

Ten tweede: al is deelname aan deze screening hier en daar verplicht, tegelijkertijd kennen minstens een aantal van de betreffende staten uitzonderingen op deze verplichting, zodat toch nog enigszins recht wordt gedaan aan de beslissingsbevoegdheid van de ouders. Zo kennen bijvoorbeeld enkele Amerikaanse staten een clause die weigering door de ouders toestaat. Sommige staten erkennen alleen een weigering op religieuze gronden, terwijl andere staten ieder motief om toestemming te weigeren erkennen. Overigens merkt de Amerikaanse jurist Andrews terecht op dat men de praktische betekenis van deze uitzonderingsclausule niet moet overschatten: '... although the majority of states allow objection to screening on some grounds, very few statutes require that the parents or guardians of an infant either be sufficiently informed that they can choose whether or not their infant should submit to the screening or be told they have the right to object'.¹¹²

Ten derde: de argumenten voor gedwongen deelname lijken mij niet overtuigend. Het uitgangspunt dat de samenleving haar zwakke leden moet beschermen, is onbetwist. Daaruit volgt echter niet dat de samenleving iedere beslissing van ouders die indruist tegen het belang van het kind moet 'overrulen'. Ouderlijke beslissingen worden - terecht - slechts gepasseerd indien er een grote kans is op ernstige schade voor het kind (in geval van een

ongunstige 'harm-probability' ratio). Indien de ruimte beperkt is om tegen de wil van de ouders predictief onderzoek te doen naar een behandelbare ziekte bij een kind uit een risico-familie (zie mijn commentaar bij de tweede categorie van predictief genetisch testen), is de ruimte daartoe nog veel beperkter, zo niet afwezig, als het gaat om kinderen buiten risico-families: de 'harm-probability' ratio ziet er voor deze laatste kinderen immers veel gunstiger uit. Concreet: het is zeer onwaarschijnlijk dat een eventuele beslissing van ouders om hun kind niet te laten deelnemen aan de PKU-screening het kind schade berokkent. Het is immers, gezien de lage incidentie van PKU, zeer onwaarschijnlijk dat net het kind dat niet wordt gescreend PKU onder de leden heeft (en dus mentaal geretardeerd zal worden). Wat betreft de kans op schade bestaat er dus een levensgroot verschil tussen bijvoorbeeld het weigeren van toestemming door de ouders voor een medisch noodzakelijke bloedtransfusie en het weigeren van toestemming voor de hielprik. Niet alleen is de kans op schade ten gevolge van het achterwege blijven van de hielprik buitengewoon klein, bovendien is de vrijwillige deelname aan deze screening zeer groot (in ons land bijna 100%). De combinatie van deze factoren betekent dat de kans dat een kind gehandicapt raakt door een weigering van de ouders bijna verwaarloosbaar is. Wettelijke maatregelen zijn in dit licht disproportioneel.

In de vierde plaats valt te verdedigen dat een vrijwillige deelname enkele potentiële voordelen heeft. Vrijwilligheid voegt een controle toe: als deelname vrijwillig is en ouders toestemming verlenen, en de ouders vervolgens merken dat de test achterwege blijft (door slordigheid, of om wat voor reden dan ook), kunnen zij actie ondernemen om te waarborgen dat de test alsnog plaatsvindt. Zo gezien zou een vrijwillig programma wel eens minder kinderen kunnen 'missen' dan een gedwongen screening. Daarnaast heeft een vrijwillig programma een zekere educatieve waarde. In de toekomst zal iedereen geconfronteerd worden met de mogelijkheid om allerlei genetische testen te ondergaan. Dit vereist dat mensen het vermogen hebben om een veelheid aan genetische informatie te begrijpen en te gebruiken. Tegen deze achtergrond stelt de Amerikaanse commissie van het Institute of Medicine: 'The more settings in which they can be informed about genetics, the more able they will be to make these decisions. The disclosure of information to parents about newborn screening prior to newborn screening can be an important tool for public education about genetics'.¹¹³ Dit potentiële voordeel veronderstelt natuurlijk wel een echte informed consent in het kader van neonatale screening, geen 'opting out'-systeem (waarover aanstonds meer).

Samenvattend: ook voor neonatale screening moet aan vrijwillige deelname worden vastgehouden, ook al zou gedwongen deelname aan deze screening, anders dan bijvoorbeeld gedwongen deelname aan preconceptionele screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten of aan prenatale screening, niet botsen met het grondrecht op lichamelijke integriteit of een inbreuk vormen op het vrijheidsrecht inzake de voortplanting.¹¹⁴ Gedwongen neonatale screening is niet a priori en categorisch verwerpelijk, maar op grond van een afweging van de voor- en nadelen disproportioneel.

De commissie 'Genetische screening' van de Gezondheidsraad acht niet alleen dwang, maar ook drang - bijvoorbeeld in de vorm van morele druk - uit den boze. Zij merkt in dit verband op dat de voordelen van deelname zodanig kunnen zijn dat de aanbieder zich bij een afwijzing van het aanbod ervan moet vergewissen of de informatie wel is begrepen. Echter: 'Ook dan zal duidelijk moeten zijn dat het gaat om het geven van voorlichting en niet om beïnvloeding, om het bieden van keuzemogelijkheden en niet om het bewerkstelligen van gewenst gedrag. Het zelfbeschikkingsrecht van mensen vraagt om het respecteren van individuele keuzen'.¹¹⁵ De argumentatie in termen van zelfbeschikking maakt opnieuw duidelijk dat de commissie bij de bespreking van de relevantie van het beginsel van 'respect voor autonomie' voor de opzet en uitvoering van genetische screeningsprogramma's primair (zo niet uitsluitend) denkt aan screening van (jong-)volwassenen. In de context van bijvoorbeeld preconceptionele screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten of van prenatale screening is inderdaad (ook) de hier bedoelde drang verwerpelijk.¹¹⁶ In de context van neonatale screening op behandelbare ziekten is het daarentegen verantwoord dat hulpverleners ouders waar nodig proberen te overreden tot het verlenen van toestemming voor de screeningstest. Sterker nog: Een hulpverlener die zich hier zou beperken tot het verschaffen van objectief-medische informatie en, indien geconfronteerd met een weigering door de ouders, uit respect voor hun autonomie afziet van pogingen tot beïnvloeding, schiet tekort in zijn 'zorg als goed hulpverlener'.

Informed consent of veronderstelde toestemming?

Zojuist is betoogd dat ook bij de klassieke neonatale screening moet worden vastgehouden aan vrijwillige deelname; de beslissing van de ouders dient te worden gerespecteerd. Een te onderscheiden vraag is, of ook voor deze screening een ('echte') informed consent vereist is.

In de praktijk in binnen- en buitenland wordt vaak een zogenaamde 'geen bezwaar' systeem gehanteerd (in het Angelsaksisch taalgebied aangeduid als 'opting out'). Vaak wordt de ouders wel meegedeeld dat de pasgeborene onderzocht gaat worden, maar over het doel en de implicaties ervan wordt niet of nauwelijks informatie verschaft, en evenmin over het feit dat ouders toestemming kunnen weigeren. Het 'geen bezwaar' systeem is gebaseerd op de zogenaamde 'veronderstelde' toestemming. Mag toestemming van de ouders in 'de hielprik' eigenlijk wel worden verondersteld? Volgens de WGBO mag toestemming door de arts worden verondersteld voor verrichtingen van niet-ingrijpende aard (artikel 1653v lid 2). De Memorie van Toelichting noemt het hielprikje ingrijpend in verband met de gevolgen. Dit betekent dat het krachtens de WGBO wettelijk niet toelaatbaar is om toestemming voor het hielprikje simpelweg te veronderstellen.

In ons land is, voorzover mij bekend, nog geen empirisch onderzoek verricht naar de vraag of ouders begrijpen welk onderzoek plaatsvindt in het kader van de neonatale screening. Onderzoek in het buitenland toont aan dat veel moeders niet begrijpen waar

deze test toe dient (hetzelfde geldt naar ik aanneem voor vaders - deze waren niet betrokken in het betreffende onderzoek). Hoewel de meerderheid van de moeders te kennen gaf dat (het doel van) de test hen was uitgelegd, bleken de meesten in feite slecht geïnformeerd: 'These results clearly challenge the notion that women are giving informed consent for their babies to be tested, even though they believe themselves to have been informed'.¹¹⁷ Hoewel nader empirisch onderzoek ook in ons land wenselijk is, mag men er veilig van uitgaan dat de informed consent in het kader van de neonatale screening ook ten onzent voor verbetering vatbaar is.

Een punt voor nader ethisch onderzoek is of de criteria voor een informed consent en een adequate informed consent procedure voor de neonatale screening even strikt zouden moeten zijn als de criteria terzake in de context van andere typen van genetische screening, met name preconceptionele screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten en prenatale screening. Ik kan mij voorstellen dat op onderdelen iets minder strikte criteria aanvaardbaar kunnen zijn. Zo is het vereiste van voldoende bedenktijd voor kandidaat-deelnemers in een genetisch screeningsprogramma zwaarwegender in het kader van bijvoorbeeld preconceptionele screening op dragerschap dan bij de neonatale screening op behandelbare ziekten.

Te verwachten valt dat de in het kader van de onderhavige screening te verstrekken informatie in de toekomst aanmerkelijk ingewikkelder en omvattender zal worden, namelijk indien de screening zich over meer ziekten gaat uitstrekken. Dat dit geen futuristisch scenario is moge blijken uit het feit dat in Engeland wordt overwogen het aantal ziekten waarop men neonataal screent uit te breiden van twee (PKU en CHT) naar ¹¹⁸ De 'genetica-commissie' van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' adviseert om, bij gelijktijdige screening op verscheidene ziektebeelden, alleen te combineren voor zover dit met het oog op de vereiste voorlichting mogelijk is. Bovendien wijst deze commissie een gecombineerde (simultane) screening op behandelbare en onbehandelbare ziekten af.¹¹⁹ Dit lijkt mij terecht, omdat een dergelijke mix tot ernstige verwarring onder de ouders kan leiden.

Dit toekomstscenario onderstreept nog eens het belang van een betere kennis van erfelijkheid en 'genetische geneeskunde' onder de bevolking. Blijft de 'public education' onder de maat, dan zal de steeds omvattender informatie die in het kader van het aanbieden van gecombineerde screeningstesten zal moeten worden verstrekt niet in vruchtbare aarde vallen. Natuurlijk wordt een verantwoorde omvang van eventuele 'multiplex testen' in het kader van de neonatale screening niet alleen begrensd door het bevattingsvermogen van de ouders, maar ook door 'the best interests of the child'. Het wordt technisch mogelijk kinderen tegelijkertijd te screenen op tal van gendefecten, niet alleen op de aanleg voor behandelbare en onbehandelbare ziekten van de kinderleeftijd, maar ook op de aanleg voor later in het leven optredende, behandelbare en onbehandelbare, ziekten.¹²⁰ De vraag is natuurlijk: hoeveel willen en mogen wij weten over de toekomst van kinderen?

Het brandpunt van de normatieve discussie over genetische screening van minderjarigen betreft als ik het goed zie een eventuele tweeledige uitbreiding van de huidige praktijk, namelijk:

1. neonatale screening op onbehandelbare ziekten;
2. screening van (pasgeboren of schoolgaande) kinderen op de erfelijke aanleg voor later in het leven optredende, multifactoriële ziekten, waaronder ziekten die (mede) te maken hebben met een ongezonde leefstijl.

Ethische aspecten van beide typen screeningsprogramma's worden in het onderstaande aan de hand van een actueel voorbeeld besproken.

8.3.3.2 Onbehandelbare ziekten van de kinderleeftijd: screening op de spierziekte van Duchenne

Tot voor kort was vrijwel unaniem aanvaard dat neonatale screening uitsluitend behandelbare ziekten zou moeten betreffen, waarbij vroegtijdig ten behoeve van de aangedane pasgeborenen met preventie kan worden gestart. Er lijkt sinds een aantal jaren sprake van een toenemende steun voor pasgeborenen screening op onbehandelbare ziekten, of althans voor de opvatting dat een dergelijke screening serieuze overweging behoeft. Dit neemt niet weg dat een aantal gezaghebbende adviescommissies wil vasthouden aan de klassieke - therapeutische - doelstelling van neonatale screening. Zo stelt de Britse 'Science and Technology Committee': 'We recommend that there should be no mass screening ... in childhood unless a treatment for the disorder exists'.¹²¹ Ook de Amerikaanse commissie van het 'Institute of Medicine' wijst neonatale screening op onbehandelbare ziekten af.¹²² Het afwijzende standpunt van deze laatste commissie is niet verbazingwekkend; het zou immers inconsistent zijn als deze commissie enerzijds individueel predictief onderzoek - op verzoek van de ouders - op onbehandelbare ziekten bij jeugdige minderjarigen zou afwijzen (zie 8.3.2.3), maar anderzijds zou instemmen met het aanbieden van dergelijke testen in het kader van bevolkingsonderzoek.

De belangrijkste voorbeelden van ('kandidaten voor') neonatale screening op onbehandelbare ziekten zijn DMD-screening en screening op het fragiele X-syndroom.¹²³ Ik spits de discussie toe op de casus DMD-screening, omdat vooral hiermee inmiddels in het buitenland enige ervaring is opgedaan.

Het is tegen de achtergrond van de dissensus over de wenselijkheid van dit type neonatale screening even opmerkelijk als begrijpelijk dat een aantal voorstanders ervan probeert de ethische problemen 'weg te masseren' door de filosofieën achter de klassieke neonatale screening enerzijds en de neonatale screening op onbehandelbare ziekten anderzijds op één lijn te plaatsen. Zo stelt Rosenberg, betrokken bij een van de buitenlandse 'pilot studies' rond neonatale DMD-screening: '...the comparison of DMD with the metabolic diseases (bedoeld is met name screening op PKU, GdW) is a valid one. Both share the broad objective of preventing mental and physical handicap in individuals and hence in society. The broad programme objectives are similar'.¹²⁴ Mijns inziens zijn de verschil-

len tussen de beide screeningprogramma's belangrijker: ten eerste betreft de klassieke screening de detectie van pasgeborenen die behandeling nodig hebben, terwijl neonatale DMD-screening primair gericht is op het identificeren van draagsters van DMD, zodat men deze vrouwen (en hun verwanten 'at risk') kan informeren over het herhalingsrisico. Ten tweede: bij de klassieke screening heeft het aangedane kind onmiddellijk en evident voordeel van vroegdetectie, terwijl bij DMD-screening primair het gezin (de ouders) de belanghebbende is. De suggestie dat een eventuele neonatale DMD-screening welbeschouwd 'meer van hetzelfde' is, kan de toets van de kritiek niet doorstaan.

Ook de 'Statement' voor neonatale screening 'in the nineties' van een workshop onder leiding van Laberge en Knoppers bagatelliseert het verschil tussen 'de oude en de nieuwe filosofie'. Het document wil 'de traditionele doeleinden van de neonatale screening herbevestigen en de nieuwe aspecten beschouwen die dergelijke programma's in de jaren negentig beïnvloeden'. De tweede voorgestelde richtlijn luidt als volgt: 'Newborn genetic screening should lead to medical intervention for the benefit of the newborn'.¹²⁵ Dit lijkt op het eerste oog inderdaad bedoeld als een herbevestiging van de traditionele doeleinden van neonatale screening. De toelichting bij deze richtlijn is echter opmerkelijk: 'A medical act implies medical intervention that is either curative, palliative, informative or preventive. Medical intervention for the benefit of the newborn tested includes the traditional notion of immediate and early treatment of pre-symptomatic diseases (PKU and congenital hypothyroidism). (...) Semantically and by extension of the notion of benefit to the newborn, where 'newborn' is considered as a general term, some newborn genetic screening programs may want to provide information to parent(s) about screened newborns and future newborns. While maintaining the immediate goals of preventive medicine in the context of newborn programs, reproductive ... rationales can be extended secondarily to the primordial goal of 'benefit to the newborn' because these activities will eventually benefit a newborn. Thus, the notion of benefit can be extended to include the rationales of ... reproductive counselling'.¹²⁶ Het document besluit met de opmerking dat de voorgestelde richtlijnen tegelijkertijd de klassieke doeleinden van de neonatale screening bevestigen en open staan voor het 'verruimen van de filosofie' van deze screeningprogramma's: '(...) these principles expand the notion of 'newborns' and 'benefits' to include future generations of newborns and future benefits'.¹²⁷

De voorgestelde 'verruiming van de filosofie' is bedoeld om ruimte te maken voor bijvoorbeeld DMD-screening. Zodoende wordt niet zozeer het klassieke doel van de neonatale screening 'herbevestigd', maar een nieuwe filosofie van neonatale screening wordt geïntroduceerd. De bedoelde uitbreiding van de neonatale screening, voorzover gemotiveerd door het informeren van ouders (en bloedverwanten) over eventuele herhalingsrisico's, betekent in feite dat 'de filosofie' van screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten (denk bijvoorbeeld aan screening op dragerschap van CF) wordt geïntroduceerd in de context van neonatale screening: via de omweg van onderzoek bij de pasgeborenen wil men ouders informeren over de vraag of zij (met name de moeders) wel

of niet drager zijn van een bepaalde recessief erfelijke afwijking, en hen zodoende in staat stellen tot een geïnformeerde keuze met betrekking tot een eventuele volgende zwangerschap.

Met deze opmerking over de nieuwe filosofie achter neonatale screening op onbehandelbare ziekten is nog niets gezegd over 'de moraal' ervan: zou een dergelijke screening aanvaardbaar zijn, of zelfs wenselijk, en zo ja, onder welke voorwaarden?

Volgens de Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) gelden aangescherpte normen voor screenen op ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is: een vergunning daarvoor kan slechts worden verleend 'indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven' (artikel 7, lid 3). Dit betekent een 'bijna-verbod' voor de betreffende screeningsprogramma's. Unaniem wordt onderschreven dat bij genetische screening op onbehandelbare ziekten grote terughoudendheid op zijn plaats is, zeker wanneer zo'n ziekte zich pas later in het leven openbaart. Een groot probleem ontstaat echter, zoals de commissie 'Screening' van de Gezondheidsraad terecht heeft opgemerkt, indien de screening is gericht op beslissingen inzake de voortplanting. De commissie noemt in dit verband prenataal onderzoek en preconceptionele screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten: 'Een verbod bij voorbaat op dergelijke vormen van screening acht de commissie niet goed te verdedigen gelet op de doelstelling van de WBO: bescherming van mensen die in bevolkingsonderzoek worden betrokken'.¹²⁸ Neonatale screening op onbehandelbare ziekten neemt in dit verband een bijzondere positie in. Net als de door de commissie van de Gezondheidsraad genoemde typen van genetische screening heeft zij als primaire doelstelling het informeren over risico's inzake de voortplanting en het aanbieden van handelingsopties terzake. Anders dan de genoemde typen van screening vindt de neonatale screening echter niet plaats bij de volwassenen aan wie handelingsopties kunnen worden geboden, maar bij de pasgeborene. De vraag is nu, of een 'in beginsel verbod' van neonatale screening op onbehandelbare ziekten in het licht van de genoemde doelstelling van de WBO in de rede ligt. Voorzover het gaat om later in het leven optredende (onbehandelbare) ziekten ligt een verbod voor de hand, dit vooral met het oog op de bescherming van het recht van de betreffende kinderen 'om niet te weten'. Voorzover het echter gaat om ziekten die zich manifesteren op zeer jeugdige leeftijd zou predictief genetisch onderzoek géén schending van het recht om niet te weten inhouden - al geruime tijd voordat het kind zelf in staat zou zijn tot een zelfstandige beslissing inzake het al dan niet ondergaan van de predictieve test heeft de ziekte zich immers gemanifesteerd. Tegen deze achtergrond, en vanwege het belang van (aanstaaende) ouders bij een geïnformeerde beslissing inzake de voortplanting, zou óók een verbod-bij-voorbaat van neonatale screening op onbehandelbare, zich zeer vroeg in het leven manifesterende ziekten niet goed te verdedigen zijn.¹²⁹ Dit betekent geen 'ja, natuurlijk' met betrekking tot bijvoorbeeld neonatale DMD-screening; men zal de 'pros and cons' uiteraard zorgvuldig tegen elkaar moeten afwegen.

Ten behoeve van de discussie belicht ik in het onderstaande enkele ethische problemen en discussiepunten rond (lopende 'pilot' studies met betrekking tot) neonatale DMD-screening.

Eugenetica of geïnformeerde keuzen?

Het (primaire) doel van deze screening moet zijn de deelnemers in staat te stellen kennis te nemen van de eventuele aanwezigheid van DMD bij hun zoontje, en - in geval van een ongunstige uitslag - van het herhalingsrisico, en naar aanleiding daarvan een beslissing te nemen. Net als bij prenatale diagnostiek of preconceptionele screening is het doel dus niet gelegen in het voorkómen van de geboorte van (nog meer) gehandicapte kinderen - al is screening vermoedelijk moeilijker te rechtvaardigen indien niet kan worden verwacht dat minstens een aanzienlijk deel van de deelnemers in geval van een ongunstige uitslag maatregelen zal nemen om de geboorte van (nog) een gehandicapt kind te voorkómen. Een aantal van de lopende pilot studies heeft echter (hetzij expliciet, hetzij verhuld) een eugenetische doelstelling. Zo stellen Rosenberg c.s. in hun evaluatie van de DMD-screening in Manitoba: 'It must be emphasized that the primary objective of DMD-screening is to avoid repeat cases ...'.¹³⁰ Een screeningsprogramma met deze doelstelling staat op gespannen voet met het beginsel van de niet-directiviteit van de erfelijkheidsvoortlichting. Bovendien leidt deze doelstelling tot het hanteren van bedenkelijke, eenzijdige maten in het kader van evaluatiestudies - 'het programma functioneert beter, naarmate de geboorte van méér gehandicapte kinderen is voorkómen'. Het is overigens opmerkelijk dat ook in evaluaties van screeningprogramma's die gericht (heten te) zijn op het bevorderen van een geïnformeerde keuze inzake de voortplanting vaak primair of uitsluitend met dergelijke maten wordt gewerkt. Indien het programma mikt op het bevorderen van weloverwogen, geïnformeerde keuzen is een hoge deelnamegraad of 'verantwoord voortplantingsgedrag' géén bewijs voor succes - waar het vooral om gaat is of de opzet en uitvoering van de screening de facto bijdraagt aan autonomie inzake de voortplanting, of beslissingen inzake screening gebaseerd zijn op adequate informatie.¹³¹

Verstoorde hechting?

Als één van de belangrijkste bezwaren tegen neonatale screening op onbehandelbare ziekten wordt veelal genoemd dat 'vroegdiagnostiek' de hechting en de normale emotionele groei tussen ouders en het kind dat de ziekte 'onder de leden' heeft, kan verstoren. Hoe groot dit risico is, is vooralsnog niet bekend, maar vormt een belangrijk aandachtspunt in de lopende pilot studies. Alleen al vanwege dit potentiële risico zijn goede informatie voor het verkrijgen van een informed consent en een adequaat netwerk voor psychosociale hulp cruciaal bij dit type neonatale screening. Uit kleinschalig onderzoek in Breitnau is bekend dat een ongunstige uitslag kan leiden tot sterke emotionele reacties, woede, en onbegrip bij de ouders. Vaak heeft de moeder (die het gedefect aan haar zoontje heeft doorgegeven) schuldgevoelens. Gewezen wordt dan ook op het belang van post-test coun-

seling en van contact met lotgenoten. Overigens bleek de meerderheid van de ouders alles afwegend voorstander van neonatale DMD-screening.¹³²

Duchenne of Becker?

In het advies van de commissie 'Erfelijkheid' van de Gezondheidsraad werd destijds als bezwaar tegen DMD-screening genoemd dat de betreffende screeningstest vaak geen betrouwbaar onderscheid maakt tussen de spierdystrofie van Duchenne en de spierdystrofie van Becker. Dit betekende dat men de ouders niet precies kon informeren over de prognose voor het kind, met alle onzekerheid van dien.¹³³ Door nauwkeuriger testen is de voorspelling van de ernst en het beloop van de spierdystrofie de laatste jaren veel nauwkeuriger geworden. Door deze verbetering van de diagnostiek wordt echter tegelijk een in de discussie veronachtzaamd probleem manifest. Bij de screening wordt een aantal jongens gevonden bij wie zich een ernstige vorm van de spierziekte van Becker zal ontwikkelen. De symptomen van deze spierziekte manifesteren zich, in tegenstelling tot DMD, veelal pas op de tienerleeftijd. Als de 'aangedane' jongen opgroeit, zal hij zich realiseren wat hem boven het hoofd hangt. Het is goed denkbaar dat hij dit, als hij had kunnen kiezen, liever niet zou willen weten. Tegen deze achtergrond rijst de vraag: is het aanvaardbaar om neonataal te screenen op de aanleg voor een ziekte (DMD) die zich op zeer jeugdige leeftijd openbaart als daarbij tevens voorspellende informatie beschikbaar komt over een ernstige ziekte die zich pas later (op de tienerleeftijd) manifesteert? Ik memoreer in dit verband het in brede kring onderschreven standpunt dat neonatale screening op onbehandelbare ziekten slechts aanvaardbaar kan zijn als het gaat om aandoeningen die zich vroeg in het leven manifesteren.

Het hier gesignaleerde probleem, namelijk de mogelijke inbreuk op het recht om niet te weten van jongens die de spierziekte van Becker onder leden hebben, zal zich vermoedelijk niet zelden voordoen. In een samenvattend overzicht van de stand van zaken begin 1994 berichtte Van Ommen dat in de verschillende pilot studies inmiddels 236 jongens met DMD waren gevonden en 33 met BMD.¹³⁴ Dit betekent dat ongeveer 14% van de aangedane jongens de spierziekte van Becker wacht. Het is duidelijk dat deze bevinding de ten aanzien van neonatale DMD-screening te maken afweging compliceert.

Informed consent

In verband met de toestemming door de ouders zijn enkele punten van belang. Ten eerste: het vereiste van 'informed consent' door de ouders is hier, waar het gaat om predictief onderzoek op een dodelijke ziekte, eens te meer van belang. De praktijk in een Franse pilot studie is volstrekt onverantwoord: 'Parents do not know. When levels of CK are high, we send the same letter used to recall PKU and CH without explaining that the disease suspected is DMD'.¹³⁵ Dezelfde auteur bericht dat een aantal families met een aangedane zoon genetic counseling op religieuze gronden weigerde. Het is onbegrijpelijk dat onderzoekers door systematische desinformatie riskeren dat dergelijk verstrekkend

onderzoek plaatsvindt bij kinderen van ouders die erfelijkheidsvoorlichting afwijzen. Dit betekent niet alleen dat de primaire doelstelling van de screening wordt gemist, het betekent ook dat ouders met zeer slecht nieuws worden opgezadeld, dat zij, als zij hadden kunnen kiezen, wellicht nooit hadden willen ontvangen. Ook in pilots waarin men het belang van geïnformeerde toestemming onderstreept kunnen 'ongelukken' gebeuren; zo kwam het voor dat ouders compleet verrast werden door een ongunstige uitslag.¹³⁶ Zij bleken de voorlichtingsfolder niet te hebben ontvangen. Een dergelijk accident onderstreept de relevantie van een eigenlijk vanzelfsprekende zorgvuldigheidseis: omdat hulpverleners er niet van uit mogen gaan dat alle ouders de betreffende informatiefolder (ontvangen,) lezen en begrijpen, dienen zij te checken of dit het geval is. Los hiervan geldt dat een informatiefolder een persoonlijk onderhoud, waarin de ouders uitdrukkelijk de gelegenheid krijgen vragen te stellen, niet kan en mag vervangen.

Ten tweede: er bestaat, ook onder degenen die het belang van informed consent onderschrijven, twijfel aan de haalbaarheid ervan in het kader van (grootschalig) bevolkingsonderzoek. Zo acht bijvoorbeeld de Britse 'Royal College of Physicians' het nauwelijks mogelijk te waarborgen dat alle deelnemers de 'issues' en mogelijke complicaties zodanig begrijpen dat zij een echt-geïnformeerde toestemming kunnen geven.¹³⁷ Hier ligt denk ik een van de grootste uitdagingen voor degenen die screening willen introduceren. Deze uitdaging is wellicht nog groter wat betreft neonatale screening, omdat deze plaats vindt in een hectische periode, waarin de details van screeningsprogramma's waarschijnlijk niet hoog genoteerd staan op de prioriteitenlijst van ouders.

Een ingezonden brief van de initiatiefnemers van de neonatale DMD-screening te Wales geeft te denken. De auteurs onderstrepen het gevaar dat mensen deelnemen aan screening zonder dat zij alles goed hebben overwogen, en vervolgen met de nogal cryptische opmerking: 'This problem has also arisen in the newborn screening program for Duchenne muscular dystrophy in Wales, still under psychosocial evaluation, where the uptake rate (about 95%) is disconcertingly high and where we are assessing ways of reducing it'.¹³⁸ De auteurs zijn kennelijk bezorgd over de kwaliteit van het besluitvormingsproces van veel kandidaat-deelnemers aan DMD-screening. Deze bezorgdheid lijkt mij om een aantal redenen terecht. Ten eerste betreft de beslissing inzake deelname een complexe afweging - vanwege de onbehandelbaarheid van DMD en het delicate karakter van de afweging van 'pros and cons' is de bijna volledige deelname verdacht. (Wat betreft PKU-screening is het moeilijk voorstelbaar dat betrokken hulpverleners een bijna volledige deelname 'disconcertingly high' zouden noemen.) Bovendien: veel ouders die wordt gevraagd om toestemming voor neonatale DMD-screening zullen hun gezin als 'compleet' beschouwen. Omdat de primaire doelstelling van deze screening gerelateerd is aan een eventuele volgende zwangerschap, zou het in de rede liggen dat veel van de vrouwen die sowieso daarvan afzien geen belangstelling (meer) hebben voor DMD-screening. Tegen deze achtergrond is het toe te juichen dat de onderzoekers vragen stellen bij het 'succes' van hun pilot studie.

Ten derde: de creatine kinase (CK) test is een screeningstest, geen diagnostische test. Het 'diagnostisch traject' kent vier fasen: Is de uitslag van het eerste CK-onderzoek verdacht, dan vindt bloedonderzoek ter bevestiging plaats. Is de uitslag wederom ongunstig, dan is nadere diagnostiek mogelijk door mutatie-analyse (DNA-onderzoek), en tenslotte door een spierbiopsie en dystrofine-analyse. Het is in dit verband van belang te erkennen dat toestemming geen 'single event' is, maar een proces (zie ook hoofdstuk 6). Op ieder moment in dit proces, van de screeningstest tot de uiteindelijke diagnose, moeten de ouders weten dat zij kunnen doorgaan of stoppen met het onderzoek. Sommige ouders geven de voorkeur aan een gedeeltelijke onzekerheid; zij willen na een ongunstige CK-test, of na het daarop volgende DNA-onderzoek, wachten op de symptomen. Zij willen geen definitief diagnostisch onderzoek, de enige manier om de spierdystrofie van Duchenne en van Becker te onderscheiden.¹³⁹ Deze ouders prefereren te leven met de hoop dat hun kind de (relatief mildere) ziekte van Becker zal krijgen. Wat vroeger als minpunt van neonatale DMD-screening werd gezien, nl de onzekerheid wat betreft het type spierdystrofie dat aangedane jongens zullen ontwikkelen, blijkt nu voor sommige ouderparen juist een voordeel te zijn.

Het recht van ouders om 'gedeeltelijk niet te weten' moet worden erkend - 'liceat sperare timenti'. De wens om in het kader van genetische screening, na adequate informatie over reikwijdte, beperkingen, en implicaties van de screeningstest, bepaalde mogelijke uitslagen niet te ontvangen spitst zich niet slechts toe op 'bijkomende' bevindingen of niet-verwachte ontdekkingen, maar óók op de resultaten van nader diagnostisch onderzoek. Een en ander impliceert een afwijzing van een 'carte blanche' toestemming (toestemming voor de DMD-screeningstest is niet automatisch toestemming voor de differentiaal-diagnostische test), en vereist een gerichte, gefaseerde toestemming. Ouders moeten de mogelijkheid hebben om na een ongunstige uitslag van de screeningstest de opties inzake diagnostisch vervolgonderzoek te heroverwegen. Het protocol voor de follow up na een ongunstige CK-test moet hierop zijn afgestemd.

Een preconceptioneel alternatief?

Het (primaire) doel van neonatale DMD-screening is het identificeren van draagsters onder de moeders van aangedane zoons (en draagsters onder haar bloedverwanten), zodat men deze kan inlichten over het herhalingsrisico. Welnu, kan het primaire doel van neonatale DMD-screening niet óók, of zelfs beter, worden bereikt door preconceptionele screening van vrouwen (met kindervens) op dragerschap van DMD ('DMD-carrier screening')?¹⁴⁰ DMD 'carrier' screening zou in principe, vergeleken met neonatale DMD-screening, enkele aanmerkelijke voordelen kunnen hebben. Ten eerste: door deze screening kunnen aanstaande ouders desgewenst ook de geboorte van een *eerste* zoon met DMD voorkómen. Preconceptionele screening biedt ouders niet pas opties als zij reeds een aangedaan kind hebben, en draagt zo beter bij aan geïnformeerde keuzen inzake de voortplanting en het voorkómen van ernstig leed. Preconceptionele screening zou, ten

tweede, het voordeel hebben dat een schending van het recht op niet weten van jongens die de ziekte van Becker onder de leden hebben wordt voorkómen. Tenslotte is het risico van een verstoorde 'bonding' tussen de ouders en hun aangedane zoon bij de preconceptionele variant niet aan de orde.

Al steekt preconceptionele screening op dragerschap van DMD in theorie op een aantal punten gunstig af tegen neonatale DMD-screening, het is - minstens voorlopig - geen bruikbaar alternatief. Preconceptionele screening vergt een geschikte DMD-dragerschapstest - en daar wringt hem de schoen. De in het kader van de neonatale screening gebruikte CK-testen zijn onvoldoende betrouwbaar voor screening op dragerschap, terwijl de mutationale heterogeniteit screening met behulp van een DNA-test uiterst gecompliceerd maakt. Al is de ontwikkeling van bruikbare preconceptionele screeningstesten voor DMD niet bij voorbaat uitgesloten, op dit moment is daar, zo begrijp ik van de deskundigen, geen zicht op. Overigens kan men via DMD-carrier screening, gesteld dat dat op de langere termijn technisch mogelijk zou zijn, geen draagsters van een zogenaamd gonadaal mozaïek identificeren (dat wil zeggen vrouwen die in een aantal eicellen de mutatie dragen, en in andere niet). Dit zal leiden tot een aanzienlijk aantal 'fout-negatieve' uitslagen. Aangezien ook in ons land in de laatste jaren uitvoerig onderzoek is gedaan binnen families waarin DMD vóórkomt, zou men bovendien moeten bekijken of via grootschalige carrier screening nog voldoende 'nieuwe' draagsters van DMD zouden worden geïdentificeerd.

Ik rond af. Ethische a priori bezwaren tegen neonatale DMD-screening (en tegen neonatale screening op andere onbehandelbare, zeer vroeg in het leven optredende ziekten) ontbreken. Het is echter prematuur om neonatale DMD-screening aan te bevelen. Vooralsnog is niet aangetoond dat de voordelen van neonatale DMD-screening duidelijk opwegen tegen de nadelen. Eén potentieel probleem is de 'bijkomende' informatie over de spierziekte van Becker. Meer informatie is nodig over de frequentie waarmee dit vóórkomt, de ernst van de gevallen van Becker die via DMD-screening worden voorspeld, en de ervaring die elders is opgedaan met betrekking tot de eventuele verwerkingsproblematiek voor de betreffende jongens. Onduidelijk is ook of een echte 'informed consent' een haalbare kaart is. Bestudering van de onderzoeksresultaten van de buitenlandse pilot studies, alsmede een nadere bezinning op de gesignaleerde knelpunten, zijn van belang voor een afgewogen besluitvorming. Ten aanzien van preconceptionele DMD-carrier screening geldt: 'Es mag in der Theorie richtig sein, taugt aber nicht für die Praxis'.

8.3.3.3 Multifactoriële 'late-onset' ziekten: screening op AAT-deficiëntie

Sommige artsen hebben hoge verwachtingen van genetisch bevolkingsonderzoek naar de aanleg voor multifactoriële ziekten. Dit zou immers een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan primaire preventie. Met betrekking tot de voor dragers beschikbare preventie-

ve maatregelen zijn uiteenlopende opties te onderscheiden: bepaalde medische interventies en en/of een gerichte aanpassing van de leefstijl. Wat dit laatste betreft kan men onderscheiden tussen enerzijds het achterwege laten van bepaalde gedragingen en/of eetgewoonten die voor mensen zonder de betreffende predispositie geen kwaad kunnen, maar voor dragers van de erfelijke aanleg wel, en anderzijds het achterwege laten van bepaalde gedragingen en/of gewoonten die (in principe) voor iedereen schadelijk zijn, maar voor dragers van de predispositie in het bijzonder. Individuen met een verhoogde kans op het krijgen van een bepaalde ziekte zouden door het aanpassen van hun leefstijl de kans kunnen verkleinen dat zij deze ziekte krijgen. Sommige deskundigen voorspellen dat de toepassing en verbreiding van dit type testen zal leiden tot een nieuw type gezondheidszorg (een nieuw 'paradigma'), waarin de nadruk ligt op vormen van preventie die 'op de genetische maat' van het betreffende individu zijn toegesneden.¹⁴¹ De veronderstelling hierbij is, dat iemand eerder (sterker) gemotiveerd is tot het aannemen van een gezonde leefstijl wanneer hij beseft wat bij uitstek voor hem riskant is, dan wanneer hij via algemene gezondheidsvoorlichting en -opvoeding (GVO) wordt aangespoord tot een gezonde leefstijl.

De technische mogelijkheden tot bevolkingsonderzoek naar de aanleg voor multifactoriële ziekten zijn momenteel uiterst beperkt. Voorbeelden die de laatste tijd regelmatig in de belangstelling staan zijn onder andere het screenen van kinderen op de aanleg voor type 1 diabetes ('juvenile' -) en op AAT-deficiëntie.¹⁴² Deze paragraaf concentreert zich op de casus 'screening op AAT-deficiëntie'. Eerst komt echter een aantal algemene normatieve (of althans ethisch relevante) aandachtspunten rond screening op de aanleg voor multifactoriële ziekten aan de orde.

a. Vooralsnog verschaft een positieve uitslag van 'susceptibility testing' veelal slechts beperkte informatie over het risico van de drager op het krijgen van de ziekte. Van belang in dit verband zijn onder andere de genetische heterogeniteit van veelvoorkomende ('common') multifactoriële ziekten, en het gegeven dat een aantal mensen tevens drager is van zogenaamde beschermende genen, die het risico juist weer kunnen verlagen. ('Protective genes' zijn inmiddels aangetoond voor onder andere hart- en vaatziekten en voor diabetes mellitus.) De voorspellende waarde van een ongunstige uitslag zal vaak dubieus zijn.

b. Men zal serieus rekening moeten houden met psychische problemen bij de verwerking door deelnemers van met name ongunstige uitslagen. Voor velen zal het moeilijk zijn 'probabilities' te hanteren. Voorzover mensen al vertrouwd zijn met genetisch onderzoek, betreft het veelal testen die uitwijzen dat iemand wel of niet een bepaald risico loopt - genetische testen die uitwijzen dat een bepaald risico groter of kleiner is, zijn voor de meeste mensen nieuw. Het is niet denkbeeldig dat een aantal dragers van predisposities (bijvoorbeeld op basis van de misvatting: 'DNA is destiny') zich overdreven zorgen maakt over de betreffende gezondheidsrisico's. Aan deze verwarring wordt helaas

bijgedragen doordat mensen met een predispositie regelmatig (óók in de vakliteratuur...) worden aangeduid als 'affected patients'.¹⁴³

c. In een aantal gevallen zal de effectiviteit van de (vermeende) preventieve voorschriften onduidelijk zijn. Het valt zelfs niet uit te sluiten dat bepaalde goedbedoelde adviezen in de praktijk resulteren in gezondheidsschade voor de deelnemers. (Clarke meldt bijvoorbeeld dat de cholesterolscreening onder Amerikaanse kinderen in een aantal gevallen heeft geleid tot ondervoeding.¹⁴⁴) Een strikte naleving van het evidentie-model, waarbij de veiligheid en effectiviteit van preventieve interventies in het kader van een pilot studie worden geëvalueerd, zal de kans op dergelijke risico's kunnen verkleinen.

d. De veronderstelling dat mensen met een verhoogd genetisch risico op het krijgen van een bepaalde ziekte eerder bereid zullen zijn om riskante leefgewoonten op te geven, is omstreden. De ervaring wijst uit, dat de 'compliance' met betrekking tot medische adviezen vaak nogal tegen valt, zelfs als mensen al ziek zijn. Genoemde veronderstelling mag dan ook niet als een evidentie worden 'meegenomen' bij de opzet en uitvoering van eventuele screeningsprogramma's, maar dient zelf voorwerp te zijn van nader onderzoek;

e. Het gevaar is niet denkbeeldig dat sommige vormen van 'susceptibility'-screening contraproductief zullen zijn. Dit gevaar speelt met name als het gaat om screening op de aanleg voor ziekten die worden veroorzaakt door een samenspel van erfelijke factoren en een ongezonde leefstijl. De preventieve handelingsopties betreffen in dat geval het nalaten van gedragingen die in het algemeen slecht zijn voor de gezondheid, niet alleen voor dragers. Wanneer screening er toe kan leiden dat (sommige) mensen uit de uitslag, dat zij de gezochte 'susceptibility' niet dragen, concluderen dat zij wat betreft deze gedragingen hun gang wel kunnen gaan ('ik loop toch geen risico'...), is het twijfelachtig of bevolkingsonderzoek naar genetische 'vatbaarheden' wel tot gezondheidswinst zal leiden.¹⁴⁵

f. Ethische vragen zijn ook aan de orde bij de keuze van de doelgroep van een eventueel screeningsprogramma, met name ook als men screening van minderjarigen overweegt: op welke leeftijdscategorie zou het programma zich moeten richten? Men zal in dit verband soms een afweging moeten maken tussen het beginsel van weldoen en het beginsel van respect voor de (toekomstige) autonomie van kinderen, dat wil zeggen hun recht om te zijner tijd zelf over het ondergaan van predictief screeningsonderzoek te beslissen. Voorzover de gezondheidsbelangen van kinderen dit toelaten, zou men screening op genetische vatbaarheden in beginsel moeten uitstellen tot de leeftijd waarop kinderen zelf kunnen kiezen of althans kunnen deelnemen aan de besluitvorming.¹⁴⁶ Speciale aandacht is vereist voor mogelijke problemen wat betreft genetische screening op school (zie de onderstaande casus).

g. De preventieve betekenis van bepaalde maatregelen zal in een aantal gevallen pas kunnen blijken na langlopende studies waarin mensen (met een verhoogd risico) die bepaalde maatregelen nemen worden vergeleken met een controle-groep, bestaande uit mensen die de betreffende maatregelen niet nemen. Het zal regelmatig noodzakelijk zijn (voor het slagen van de studie) om mensen uit de eerste groep te steunen in het volhouden

in de preventieve maatregelen ('reinforcement'). Voorkómen dient te worden dat dit ontaardt in een onwenselijke drang, die een persoonlijke afweging van de 'risicodrager' bemoeilijkt. Voorspellend onderzoek zou ook kunnen bijdragen aan 'blaming the victim'. Het identificeren van individuen met specifieke, genetisch bepaalde gezondheidsrisico's kan niet alleen leiden tot een meer gerichte gezondheidsvoorlichting, maar ook tot een minder vrijblijvende voorlichting, die mensen prest tot een 'gen-conforme' leefstijl - zeker als bewezen is dat bepaalde gedragsveranderingen het risico sterk verkleinen. Waar het beginsel van de 'eigen verantwoordelijkheid voor de gezondheid' hier en daar nu reeds wordt ingeroepen om bij de selectie van patiënten de 'schuldigen' van de 'onschuldigen' te scheiden, is een bezinning op een mogelijke gentecnologische versterking van deze benadering noodzakelijk. In dit verband rijst ook de vraag of ziektekostenverzekeraars in de toekomst geen discriminerend gebruik zullen maken van de bevindingen van voorspellend onderzoek naar multifactoriële ziekten.¹⁴⁷

h. Het risico bestaat dat, door ziekten met een complexe aetiologie aan te duiden als genetische ziekten, en door preventie te focussen op individuen met een (iets) hoger risico (dan niet-dragers), de aandacht voor maatschappelijke determinanten van ziekte en gezondheid vermindert, terwijl een structurele aanpak van gezondheidsrisico's (denk bijvoorbeeld aan de zorg voor een schoner milieu en aan onderzoek naar efficiëntere vormen van GVO, gericht op de totale populatie) mogelijk bijdraagt aan het behoud van de gezondheid van meer mensen tegen lagere kosten.¹⁴⁸ Genetische screening op 'vatbaarheden' en een beleid dat focust op maatschappelijke determinanten van gezondheid hoeven elkaar natuurlijk niet uit te sluiten - zij kunnen complementair zijn. Echter, gegeven de mogelijke risico's van screening op genetische vatbaarheden (a) en de naar verwachting hoge 'opportunity costs' ervan (b) zal investering in een dergelijke screening een duidelijke meerwaarde moeten hebben vergeleken met een beleid dat gericht is op het terugdringen van schadelijke factoren in de leefomgeving en op andere gezondheidsbevorderende maatregelen voor de totale bevolking.

Zoals eerder beschreven, is met AAT-deficiëntie screening in het verleden reeds enige ervaring opgedaan, onder andere in Zweden. Het programma werd gestaakt vanwege ongewenste psychologische effecten. Nadere aandacht voor deze casus is met name van belang omdat er in de literatuur sprake is van pleidooien voor heroverweging van deze screening. De herlevende belangstelling komt ten eerste voort uit het gegeven dat nader onderzoek onomstotelijk aantoonde dat niet-rokende personen met AAT-deficiëntie een veel betere levensverwachting hebben dan rokende. Bovendien blijken jongeren bij wie in het kader van de vroegere screening AAT-deficiëntie werd vastgesteld veel minder vaak te roken dan andere leeftijdgenoten (zie par.8.2.2). En tenslotte: jongvolwassenen bij wie begin jaren zeventig in het kader van de Zweedse neonatale proefscreening een tekort aan AAT werd aangetoond blijken in meerderheid voorstander van screening op AAT-deficiëntie.¹⁴⁹ Is deze screening inderdaad wenselijk?

Ik zal de door de commissie van de Gezondheidsraad geformuleerde criteria niet systematisch langslopen, maar concentreer mij op enkele relevante aandachtspunten.¹⁵⁰ Ik ga er daarbij van uit dat de te gebruiken screeningstest voldoende betrouwbaar is (persoonlijke mededeling prof. dr R.Frants).

De lever verdonkermaand

Een afweging van de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan een screeningsprogramma vereist om te beginnen een omvattende inventaris daarvan. Onder andere Wall en Janus hebben in hun pleidooi voor (heroverweging van) AAT-deficiëntie screening eenzijdig aandacht voor de mogelijkheid van primaire preventie, of tenminste uitstel, van emfyseem.¹⁵¹ Zij reduceren AAT-deficiëntie zodoende eigenlijk tot een genetische predispositie voor vroegtijdig emfyseem. Er is echter, zoals reeds opgemerkt, méér aan de hand: ZZ-kinderen lopen het risico (2-3%) om op zeer jeugdige leeftijd te overlijden aan cirrhose, en een kans van 10% om op latere leeftijd cirrhose of levercarcinoom te krijgen. Dit laatste risico kan door hen als zeer bedreigend worden ervaren. Primaire preventie van deze leveraandoeningen is niet mogelijk. De mogelijkheid van effectieve behandelingen (waaronder levertransplantatie) is, zo begrijp ik, vooralsnog onzeker. Het gegeven dat screening op een tekort aan AAT kinderen kan opzadelen met belastende 'bijkomende' informatie over het risico op een ernstige toekomstige leverziekte maakt de voordelen van deze screening bij voorbaat minder overtuigend dan door de pleitbezorgers ervan wordt gesuggereerd. Ik beperk mij tot de stelling dat het genoemde nadeel alleen op de koop toe mag worden genomen indien AAT-screening evidente - het nadeel 'compenserende' - gezondheidsvoordelen biedt.

Welke doelgroep?

Stel, dat de zojuist genoemde complicatie geen overwegend bezwaar vormt tegen AAT-deficiëntie screening, welke doelgroep zou dan de voorkeur verdienen? Indien in beginsel verschillende doelgroepen mogelijk zijn, moet de gemaakte keuze worden verantwoord. Wat betreft de doelgroep en de 'timing' van de screening worden in de literatuur drie opties genoemd:

- A. screening van pasgeborenen (neonataal);
- B. screening van 8-10 jarigen;
- C. screening van 12-14 jarigen.

Hoewel de vroegere screening in het buitenland neonataal plaatsvond, lijkt dit niet noodzakelijk voor het slagen van het programma (in termen van een reductie van de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van emfyseem). Uitstel van de screening tot de leeftijd waarop kinderen zelf gaan overwegen te roken ligt gezien de doelstelling van het programma in de rede. Bovendien doet uitstel recht aan het principe dat kinderen liefst zelf moeten kunnen beslissen of althans 'mee-beslissen' over deelname (tenzij hun gezondheidsbelangen een vroege screening vorderen). Het valt op dat de jongeren bij wie

vroeger in het kader van de Zweedse proefscreening een tekort aan AAT werd vastgesteld zelf voorstander zijn van neonatale screening.¹⁵² Uit de beschrijving van het onderzoek wordt helaas niet duidelijk of deze voorkeur de resultante is van een 'geïnformeerde afweging' van de respectievelijke voor- en nadelen van de verschillende screeningsstrategieën.

Ik ga er op grond van het bovenstaande van uit dat de discussie over een eventuele screening op AAT-deficiëntie zou moeten gaan over de opties B of C. Voordeel van optie C is dat kinderen op deze leeftijd voldoende competent zijn om samen met hun ouders te beslissen. Men zal dit voordeel echter moeten afwegen tegen het risico dat screening op de leeftijd van 12 jaar mogelijk minder effect sorteert dan een iets vroegere screening; recent onderzoek toont immers aan dat een groeiend aantal kinderen in ons land reeds op de leeftijd van 10-12 jaar begint met roken.¹⁵³

Of men nu zou kiezen voor optie B of C, in beide gevallen rijst de vraag hoe de screening zou moeten worden georganiseerd. De belangrijkste opties lijken screening via de huisartspraktijk of via de school. Hoewel dit laatste mogelijk praktische voordelen heeft - men zou de screening eventueel kunnen integreren in de lopende 'Anti-rook campagne' - vragen enkele potentiële nadelen van screening op school nadere aandacht. Ik denk met name aan het risico dat de vrijwilligheid van deelname door sociale drang onder druk komt te staan, en dat het bewaren van de vertrouwelijkheid van de testuitslagen wordt bemoeilijkt.

Vrijwilligheid

Deelname aan genetische screening dient vrijwillig te zijn. In dit verband moet niet alleen worden gewezen op het risico van sociale druk indien de screening via de school plaats vindt, maar ook op mogelijke druk door de ouders. Als het gaat om minderjarigen in de leeftijdscategorie van 12-16 jaar zullen kinderen samen met hun ouders moeten beslissen over het al dan niet ondergaan van de test (het systeem van de zogenaamde 'dubbele' toestemming, zoals vastgelegd in WGBO). Degenen die de test aanbieden zullen moeten checken of inderdaad ook de minderjarige zelf de test wil ondergaan. Het is bekend dat minderjarigen uit deze leeftijdscategorie zich soms nog sterk binnen de invloedssfeer van hun ouders bevinden. Een vrijwillige toestemming door het kind is ook om praktische redenen (met het oog op het bereiken van het doel van de screening) van belang; ouders kunnen het kind misschien wel pressen tot het ondergaan van de test, maar niet tot gemotiveerd luisteren naar de boodschap van de hulpverlener. (Onevenredige) druk door de ouders impliceert derhalve niet alleen een aantasting van de autonomie van het kind, maar bemoeilijkt ook een effectieve counseling.

Voorlichting en ondersteuning

Er moeten voldoende faciliteiten voor voorlichting en ondersteuning van de deelnemers zijn. Deze voorwaarde lijkt een open deur - het is echter gemakkelijker gezegd dan

gedaan, zeker als het gaat om een grootschalige screening. De verwarring bij de ouders van pasgeborenen met AAT-deficiëntie was in het Zweeds programma in belangrijke mate het gevolg van slechte voorlichting aan en begeleiding van de ouders. Zowel de Zweedse 'reviewers' als Amerikaanse onderzoekers benadrukken dat bij een eventuele hernieuwde introductie van deze screening lering uit het verleden moet worden getrokken.¹⁵⁴ Hoe op een adequate manier informatie kan worden verstrekt aan ouders en minderjarigen aan wie eventueel de test wordt aangeboden, kan alleen in een pilot studie worden vastgesteld. Ik beperk mij hier tot enkele kanttekeningen bij de vereiste ondersteuning.

De ondersteuning (begeleiding) betreft bij een eventuele pasgeborenen screening in eerste instantie de ouders, en pas later het kind met AAT-deficiëntie. Bij het screenen van oudere kinderen (optie B of C) betreft de begeleiding primair de kinderen met een ongunstige uitslag, maar tegelijk óók de ouders. De begeleiding heeft een tweeledig doel. Ten eerste dienen de betrokkenen desgewenst te worden geholpen bij het verwerken van de (ongunstige) uitslag. Het is niet ondenkbaar dat het 'zelfbeeld' van de betreffende kinderen wordt aangetast ('ik ben genetisch minderwaardig') of dat zij zichzelf als patiënt gaan beschouwen. Adequate counseling zal deze risico's wellicht kunnen verkleinen. De begeleiding betreft ten tweede ondersteuning bij het nemen (en volhouden) van preventieve maatregelen. Vindt de screening neonataal plaats, dan gaat het primair om het rookgedrag van de ouders en in tweede termijn om het motiveren van het kind om niet te beginnen met roken. Mikt de screening op oudere kinderen, dan gaat het primair om het motiveren van het kind met AAT-deficiëntie om niet te beginnen (of te stoppen) met roken en tegelijk om het motiveren van rokende ouders om te stoppen met roken - niet alleen omdat hun rookgedrag het kind kan aanmoedigen om ook te gaan roken, maar bovendien omdat (frequente) blootstelling aan tabaksrook ('passief roken') voor kinderen met de aanleg een extra gezondheidsrisico kan vormen.¹⁵⁵

Het adagium van de klinische genetica: 'the patient is the family' krijgt hier een nieuwe betekenis. Wall c.s. bepleiten een 'directed, family-based smoking intervention and education'. De auteurs weten dat het Zweedse neonatale screeningsprogramma geen enkel positief effect had op het rookgedrag van de ouders, maar dit is voor hen geen reden tot pessimisme, immers: 'no formal intervention was offered'.¹⁵⁶ In verband met de door hen bepleite 'intervention and education' rijzen zowel psychologische als ethische vragen.¹⁵⁷ Stel dat de ouders roken, dan zal men de ouders proberen te motiveren om daarmee in het belang van hun kind te stoppen. Gegeven het feit dat het een verslaving is, zal het voor ouders vaak moeilijk zijn om te stoppen. Het lijkt reëel om te verwachten dat veel ouders wel willen proberen om te stoppen, maar daar niet in slagen. De hulpverlener zal wellicht niet gauw opgeven, maar dat kan gemakkelijk leiden tot grote psychosociale problemen. De Gezondheidsraad heeft er terecht op gewezen dat de spanning tussen de wetenschap van het dragen van een verhoogd genetisch risico voor de toekomstige gezondheid en het onvermogen om het riskante gedrag te wijzigen veel stress kan doen ontstaan.¹⁵⁸ Is de kans op stress niet nog groter als het gaat om ouders die wetens-maar-

niet-willens hun kind schaden door te blijven roken? Zoals opgemerkt, bleken veel ouders (met name moeders) van de kinderen die in het Zweedse screeningsprogramma werden gedetecteerd, te kampen met stress. Het zou mij niet verbazen als dit voor een deel voortkwam uit schuldgevoelens van 'falende', rokende, ouders. Stress kan ook ontstaan bij kinderen met een tekort aan AAT die toch beginnen te roken of niet daarmee kunnen stoppen. Al zijn de bevindingen van Wall c.s. bemoedigend ('we are encouraged about the low rates of smoking initiation and current smoking in our group of children, whose families recieved general information concerning smoking and AAT but in whom no formal intervention was attempted'), de opgedane ervaring is te beperkt en de onderzoeksgegevens zijn te summier om de genoemde zorg te kunnen wegnemen.¹⁵⁹

Naast deze voor de ethische afweging relevante psychosociale vragen, rijzen er wat betreft de 'ondersteuning' ook ethische vragen in strikte zin. De eerste vraag: 'mag een hulpverlener rokende ouders van een kind met AAT-deficiëntie aanspreken op hun verantwoordelijkheid en adviseren om te stoppen' is zojuist al bevestigend beantwoord - een beroep het beginsel van de niet-directiviteit zou hier (opnieuw) misplaatst zijn. Maar wat als zij niet bereid of niet in staat zijn om te stoppen? Ligt hier dan een taak voor de samenleving? Interessant in dit verband is het werk van de Amerikaanse filosofen Menzel en Goodin. Menzel verdedigt dat in geval van 'passive smoke's imposition of harm on unconsenting others' een 'direct interventie' serieus moet worden overwogen.¹⁶⁰ Bij 'niet-toestemmende derden' denkt Menzel vooral ook aan kinderen - 'the morally outstanding victims'. Wellicht, zo vraagt hij zich af, is er voor dit probleem maar één echte oplossing: 'to ban non-segregated, indoor smoking in households with children'. Mocht dit in de praktijk niet werken, dan is volgens hem misschien een totaal verbod van binnenshuis roken in gezinnen met kinderen aangewezen. In dezelfde lijn verdedigt Goodin dat roken niet langer kan worden beschouwd als een 'private regarding vice'. Vanwege de gezondheidsschade ten gevolge van passief roken is roken 'an issue concerning the quality of social life, requiring codes that are formal rather than informal and enforceable rather than merely hortatory.'¹⁶¹ Roken zou vooral moeten worden beperkt op plaatsen waar een speciale zorgplicht bestaat ten opzichte van degenen die geschaad kunnen worden. Dergelijke plichten gelden bijvoorbeeld voor ouders. Goodin wijst in dit verband op enkele rechtszaken in de VS, waarin de rechter iemand oplegde niet te roken in nabijheid van de partner, die zeer gevoelig was voor tabaksrook, en/of van de kinderen; de betreffende rokers 'was further ordered to confine her smoking to one room of their house'. Het is duidelijk dat, binnen deze filosofie, rookverboden te meer aanvaardbaar zouden zijn ten aanzien van ouders wier kinderen een extra (genetisch verhoogd) risico lopen om door blootstelling aan tabaksrook ziek te worden.

Dergelijke maatregelen zijn disproportioneel - het middel is erger dan de kwaal; de grootste risicofactor is immers, óók als het gaat om kinderen met AAT-deficiëntie, actief roken door het kind zelf. Zelfs indien kinderen van rokende ouders vaker zelf gaan roken dan kinderen van niet-rokende ouders, dan nog is de bedreiging van de gezondheid van

het kind door het rookgedrag van de ouders onvoldoende groot en acuut om maatschappelijke interventie (wettelijke maatregelen) te kunnen rechtvaardigen - nog afgezien van de intrafamiliale conflicten die rookverboden zouden kunnen veroorzaken. Bovendien zijn rookverboden voor de thuissituatie oncontroleerbaar en dus niet te effectueren - óók de zogenaamd 'eenvoudige' variant van Menzel.

Het grote gevaar: 'veilig roken'

Bij de afweging van voor- en nadelen moet worden gekeken naar gevolgen voor de deelnemers, óók voor degenen die een gunstige uitslag ontvangen. Ik spits dit toe op één ongunstig (potentieel) effect: de valse geruststelling van kinderen die niet behept zijn met AAT-deficiëntie. Het is goed denkbaar dat een aantal van deze kinderen aan een gunstige uitslag van de screening een vrijbrief ontleent om te gaan roken of niet daarmee te stoppen. De Brit Law, betrokken bij het onderzoek naar de 'genetica van longkanker', stelt, dat onderzoek naar kandidaat-genen die predisponeren voor longkanker primair plaatsvindt om het inzicht in de biologie van kanker te vergroten: 'Future public health application is unlikely. It would be difficult to screen cigarette smokers for lung cancer risk without at the same time implying that those without the marker could smoke safely'.¹⁶² Slechts één derde van alle sterfte ten gevolge van roken betreft longkanker, en er is geen enkele reden om aan te nemen, dat het risico op hart- en vaatziekten en andere met roken gerelateerde aandoeningen voor dragers van een predispositie voor longkanker anders zou zijn dan voor niet-dragers. Law concludeert dan ook: 'The harm of such screening could outweigh the benefit'.

Hetzelfde risico kleeft aan AAT-deficiëntie screening. Het risico van contra-productiviteit wordt miskend door Thelin c.s., wanneer zij uit de bevinding dat jongeren die behept zijn met deze deficiëntie relatief minder vaak roken, concluderen dat deze screening waarschijnlijk 'effectively prevents adolescent children from starting to smoke'.¹⁶³ Deze conclusie zou slechts valide kunnen zijn als in het betreffende onderzoek ook het rookgedrag van kinderen met een 'gunstige' uitslag van deze screening was onderzocht - quod non. De waarschuwing van Clarke, dat screening op de erfelijke aanleg voor multifactoriële ziekten kan leiden tot een ongewenste geneticalisering, in de zin van: een overdreven aandacht voor genetische risicofactoren ten koste van aandacht voor (belangrijkere) niet-genetische risicofactoren, moet in dit verband ter harte worden genomen.¹⁶⁴ Het risico van contra-productiviteit bestaat te meer omdat een dergelijke screening ook bij leden van de doelgroep die niet deelnemen aan de screening, alsmede bij volwassenen, het misverstand zou kunnen versterken dat roken niet voor iedereen slecht is: 'zie je wel, het risico is genetisch bepaald, en bovendien is de kans dat ik die erfelijke aanleg heb klein, dus waar zou ik mij druk om maken...?' Hoewel deze screening op het eerste oog prima aansluit bij de kern van de campagnes van de 'Nederlandse Stichting Volksgezondheid en Roken' (STIVORO), namelijk: 'Voorkom dat jongeren gaan roken', zou het de lopende, primair op jongeren gerichte, rookpreventie-campagnes kunnen doorkruisen.

Mijn conclusie is dat screening op AAT-deficiëntie op zijn best voorbarig is. Vanwege de mogelijke risico's (en kosten) ervan moeten alternatieve vormen van rookpreventie nader worden onderzocht op hun haalbaarheid en effectiviteit alvorens men de introductie van deze screening zou overwegen. Dat alternatieve rook-preventie beleid moet, wil het effectief zijn, omvattend zijn.¹⁶⁵ Van belang in dit verband zijn, behalve het voorgenomen totale verbod op tabaksreclame, de geïntensiveerde voorlichtingscampagnes (denk aan de STIVORO), en projecten die mikken op het verhogen van de sociale weerbaarheid onder scholieren. De meeste jongeren gaan zich immers niet roken omdat ze niet weten dat roken ongezond is, maar omdat ze geen vaardigheden hebben voor het omgaan met sociale druk.¹⁶⁶ Omstreden is of ook een beperking van het aantal verkooppunten zinvol is. En tenslotte: de ontwikkeling van een nicotinevrije sigaret moet worden gestimuleerd. Technisch is de ontwikkeling van een dergelijke sigaret haalbaar. In de termen van Douglas: 'The addictive drug nicotine is no more an unavoidable component of a tobacco product anymore than the addictive drug cocaine is an unavoidable component of coca cola'.¹⁶⁷ De tabaksindustrie staat natuurlijk niet te trappelen van ongeduld; zij ziet het liefst dat de groep rokers op zijn minst constant blijft. Het bewust op peil houden van een constante hoeveelheid nicotine draagt bij aan het groot houden van het contingent verslaafden. Als men een nicotinevrije sigaret op de markt zou brengen, of althans een sigaret met een veel lagere hoeveelheid nicotine, zou het verslavend effect van roken voor een (zeer) groot deel verdwijnen, en mag worden aangenomen dat de grote meerderheid van de rokers zou kunnen stoppen.

Het rookpreventie-beleid zou door screening op een tekort aan AAT weliswaar omvatterder worden, maar wellicht ook minder effectief, vanwege de potentiële contra-productieve effecten. Mocht in de toekomst blijken dat de lopende en voorgenomen rookpreventie maatregelen (en de verhoopte introductie van de nicotinevrije sigaret) onvoldoende effect sorteren, dan zou wellicht (een aan genoemde maatregelen complementaire) AAT-deficiëntie screening overwogen kunnen worden, bij voorkeur gericht op wat oudere kinderen. Uiteraard zou eerst een pilot studie noodzakelijk zijn.

8.4 Conclusies

De ethiek van predictief genetisch onderzoek bij kinderen is complex. Relevante variabelen zijn, behalve de (in)competentie van de minderjarige, met name de leeftijd waarop de betreffende ziekte zich (eventueel) manifesteert en het al dan niet beschikbaar zijn van mogelijkheden tot preventie en/of behandeling.

Van belang is het onderscheid tussen predictief genetisch testen en predictieve genetische screening (bevolkingsonderzoek). Wat betreft predictief genetisch testen heb ik een onderscheid gemaakt tussen vier categorieën:

1. Predictief genetisch onderzoek bij het (wilsonbekwame) kind op verzoek van de ouders naar laat in het leven optredende ziekten, waarbij geen preventie of behandeling mogelijk is, is niet verantwoord. Dit geldt niet slechts voor monogene, neurologische en neuropsychiatrische ziekten, maar ook voor multifactoriële en niet-neurodegeneratieve aandoeningen. Als een 'geëmancipeerde minderjarige' echter zelf om dergelijke testen vraagt, dient dit niet a priori te worden afgewezen. Bij de beoordeling van de competentie is een variabele competentie-standaard aangewezen. Dit betekent bijvoorbeeld dat naarmate de psychosociale risico's van de predictieve test toenemen, hogere eisen aan de competentie moeten worden gesteld.

2. Wat betreft predictief genetisch onderzoek naar ziekten van de kinderleeftijd waarvoor preventie of behandeling mogelijk is geldt dat niet zozeer het verrichten van het onderzoek als het niet-verrichten ervan een morele rechtvaardiging behoeft. Hoewel het 'overrulen' van een eventuele weigering door ouders van de toestemming onder nader te bepalen voorwaarden aanvaardbaar kan zijn, is terughoudend aangewezen. Een belangrijk aandachtspunt bij testen uit de tweede categorie is de 'timing' van het voorspellend onderzoek. Bij de te maken afweging zijn vooral het bevorderen van de zelfbeschikking van het kind en het maximaliseren van de kansen op (primaire en/of secundaire) preventie van belang.

3. Wat betreft predictief genetisch onderzoek naar ziekten die op de kinderleeftijd optreden waarvoor geen mogelijkheden tot preventie of behandeling bestaan, is een gedifferentieerde stellingname aangewezen. Het standpunt dat dergelijk onderzoek per se ethisch onverantwoord is, is al te rigide, terwijl de opvatting dat dergelijk onderzoek 'moreel neutraal' is, onzorgvuldig is. Onder bepaalde voorwaarden kan dergelijk onderzoek niet-medische voordelen hebben (voor ouders en/of kind) en verantwoord zijn. Ten aanzien van de subcategorie van (onbehandelbare) ziekten met een variabele beginleeftijd - die zich meestal manifesteren op de kinderleeftijd, maar soms later - is een grotere terughoudendheid op zijn plaats.

4. Predictief genetisch onderzoek naar ziekten waarbij wellicht preventie of behandeling mogelijk is, dient bij voorkeur plaats te vinden in het kader van een researchprogramma. Ook de psychosociale aspecten moeten in de evaluatie worden betrokken. Voorwaarde is onder andere dat is voldaan aan het proportionaliteitsbeginsel.

Wat betreft predictieve genetische screening kwam om te beginnen neonatale screening op behandelbare ziekten aan de orde. De richtlijnen van de commissie 'Genetische Screening' van de Gezondheidsraad zijn onvoldoende afgestemd op dit type screening. Met name het vereiste dat de hulpverlener zich niet-directief moet opstellen, is in dit verband niet van toepassing. Dit laat onverlet dat de (vermeende) internationale trend in de richting van verplichte deelname aan neonatale screening op behandelbare ziekten geen navolging verdient.

Hoewel neonatale screening op onbehandelbare, vroeg in het leven optredende ziekten niet onproblematisch is, is een a priori verbod aanvechtbaar. Aanbeveling van neonatale

DMD-screening is vooralsnog prematuur. Onder andere enkele 'informed consent-issues' en de mogelijke schending van het recht 'om niet te weten' van jongens die de spierziekte van Becker onder de leden hebben, vragen om nadere aandacht. Preconceptionele screening van vrouwen op dragerschap van DMD zou vanuit ethisch oogpunt in theorie enkele belangrijke voordelen hebben vergeleken met neonatale DMD-screening. Dit laatste is echter minstens voorlopig de enige haalbare optie.

Genetische screening van kinderen op erfelijke vatbaarheden voor multifactoriële ziekten kan slechts verantwoord zijn, indien het voldoet aan de geldende criteria voor genetisch bevolkingsonderzoek. Voorzover dergelijke programma's gericht zijn op risicoreductie door het bevorderen van een gezonde leefstijl moet worden bekeken of een op de totale bevolking gerichte GVO niet goedkoper en doelmatiger is. Het screenen van kinderen op AAT-deficiëntie, hetzij kort na de geboorte, hetzij op de schoolleeftijd, is voorbarig. Vanwege het risico op een valse geruststelling van kinderen die niet behept zijn met deze deficiëntie, is het goed denkbaar dat een dergelijke screening contra-productief zou zijn.

Dit hoofdstuk is een bewerking van een deel van het rapport 'Voorspellend genetisch onderzoek' dat ik schreef in het kader van het NWO-prioriteitenprogramma 'Human Genome Analysis' (1996). Het betreffende onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door co-financiering door het ministerie van VWS.

Noten

1. Fletcher JC, Wertz DC. Ethics, law and medical genetics: after the Human Genome is mapped. *Emory Law Journal* 1990;39:747-807.
2. Nuffield Council on Bioethics. Genetic screening. Ethical issues. (London 1993); Recommendation NR (92)3 of the Committee of Ministers to member states on genetic testing and screening for health care purposes. *International Journal of Bioethics* 1992;3:255-257.
3. The genetic testing of children. Report of a Working Party of the Clinical Genetics Society (UK). *Journal of Medical Genetics* 1994;31:785-797.
4. Royal Commission on New Reproductive Technologies. Proceed with care. Vol. 2. Ottawa, 1993.
5. Zie vooral: Harper P, Clarke A, Should we test children for 'adult' onset diseases? *The Lancet* 1990;335:1205-1206; Bloch M, Hayden MR. Opinion: Predictive testing for Huntington disease in childhood: challenges and implications. *American Journal of Human Genetics* 1990;46:1-4.
6. Zie: Lips CJM, Vroom ThM, Beemer FA, Hoppener JWM, Kroode HFJ Ten, Dingelstad JAM. De ontdekking van genen verantwoordelijk voor erfelijke tumorsyndromen; klinische en maatschappelijke gevolgen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:60-63; Lips CJM, Landsvater RM, Hoppener JWM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *New England Journal of Medicine* 1994;331:828-835.
7. De onderhavige casus illustreert dat een kritische kanttekening op zijn plaats is bij de situering van predictief genetisch testen door de arts-filosoof Dekkers. (Dekkers W. Technologie en de doelstellingen van de geneeskunde. *Filosofie & Praktijk* 1994;15:31-42.) Hij maakt een onderscheid tussen verschillende vormen van geneeskunde, waaronder curatieve -, preventieve -, en informerende geneeskunde. Bij het laatste gaat het eerst en vooral om het leveren van kennis. Het handelingsaspect staat hier op de achtergrond. Opvallend is dat Dekkers predictief genetisch onderzoek presenteert als schoolvoorbeeld van 'informerende geneeskunde': 'Bij onderzoek op dragerschap ... valt er voor betrokkene zelf niet te kiezen in de zin van

deze of gene handeling. Hij of zij kan alleen maar afwachten en de verkregen informatie zo goed mogelijk verwerken.' Dekkers miskent hiermee dat predictief genetisch onderzoek en preventieve geneeskunde nauw verwant zijn; dergelijk onderzoek vindt immers regelmatig plaats met de bedoeling om ziekte te voorkomen of iemands prognose anderszins gunstig te beïnvloeden (primaire en/of secundaire preventie). (Onder andere) in dat geval staat het 'handelingsaspect' geenszins op de achtergrond.

8. Menko FH, Nooy MA, Vasen HFA. Erfelijke mutaties in het p53-tumorsuppressor-gen: betekenis voor de klinische praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;26:1347-1350.
9. Genetic testing for familial hypertrophic cardiomyopathy in newborn infants. An ethical debate. *British Medical Journal* 1995;310:856-859.
10. Ryan MP. Clinicians perspective. *British Medical Journal* 1995;310:856-857.
11. Watkins H, McKenna W, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1058-1064. De laatste jaren zijn overigens weer andere betrokken genen ontdekt.
12. Ibid.
13. Motulsky AG. Predictive genetic diagnosis. *American Journal of Human Genetics* 1994;55:603-605.13.22
14. Gezondheidsraad: Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
15. Verkerk PH. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1995;139:2302-2305.
16. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr. Scand.* 1988;77:847-851.
17. Gezondheidsraad, Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genetherapie. 's-Gravenhage 1989.
18. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985;1:152-154.
19. Macneil TF, Sveger T, Thelin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha 1 antitrypsin experience. *Thorax* 1988;43:505-507.
20. Gustavson K-H. The prevention and management of autosomal recessive conditions. Main example: alpha1-antitrypsin deficiency. *Clinical Genetics* 1989;36:327-332.
21. Wulfsberg EA, Hoffmann DE, Cohen MM. Alpha1-antitrypsin deficiency. Impact of genetic discovery on medicine and society. *Journal of the American Medical Association* 1994;271:217-222.
22. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist S. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1990;116:248-251.
23. Onderzoekers in Zweden kwamen onlangs tot dezelfde bevinding. Zie: Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr.* 1996;85:1207-1212.
24. Modell B. Biochemical neonatal screening. *British Medical Journal* 1990;300:1667-1668.
25. Janus et al., a.w.
26. Gezondheidsraad, Commissie Screening, a.w.
27. Parsons E, Bradley D. Ethical issues in newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. The question of informed consent. In: Clarke A, ed. *Genetic counseling. Practice and principles*. London/New York: Routledge, 1994, 95-112.
28. Marshall PD, Galasko CSB. No improvement in delay in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1995;345:590-591.

29. Gardner-Medwin D. Early diagnosis of DMD. *Lancet* 1987;1:1102. Deze suggestie werd in ons land overgenomen door de toenmalige Gezondheidsraadcommissie Erfelijkheid. (Gezondheidsraad, Erfelijkheid, a.w.)
30. Parsons, Bradley, a.w.
31. Bradley DM, Parsons EP, Clarke AJ. Experience with screening newborns for Duchenne muscular dystrophy in Wales. *British Medical Journal* 1993;306:357-360.
32. Firth MA, Wilkinson EJ. Screening the newborn for Duchenne muscular dystrophy: the parents' views. *British Medical Journal* 1983;286:1933-1934.
33. Smith RA. Attitudes of mothers to neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy. *British Medical Journal* 1990;300:1112.
34. Van Ommen GJB. DNA testing and screening in neuromuscular disease (NMD). In: Genetic Screening, Genetic Diagnosis and Therapy. International Expert meeting. 29 & 30 April, 1 May 1994, Baarn, The Netherlands.
35. Clinical Genetics Society, a.w. (zie noot 3); Dalby S. GIG response to the UK Clinical Genetics Society report 'The genetic testing of children'. *Journal of Medical Genetics* 1995;32:490-491 (letter); Wertz DC, Fanos JH, Reilly PR. Genetic testing for children and adolescents. Who decides? *Journal of the American Medical Association* 1994;272:875-881.
36. Clarke A. The genetic testing of children. *Journal of Medical Genetics* 1995;32:492.
37. Gevers JKM. Minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige patiënten in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:2507-2510.
38. Beaufort ID de, Beaufort AJ de. Ethiek en kindergeneeskunde. In: Have H ten, et al., red., *Ethiek en Recht in de Gezondheidszorg*. Kluwer 1993, XV, 103-110.
39. Buchanan AE, Brock DW. Deciding for others: the ethics of surrogate decision making. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
40. De Beaufort, a.w.
41. Buchanan, Brock, a.w.
42. Feinberg J. The child's right to an open future. In: Aiken W, LaFollette, eds., *Whose child? Children's rights, parental authority, and state power*. Totowa, New Jersey: Littlefield, Adams & Co., 1980, 124-153.
43. Dworkin G. *The theory and practice of autonomy*. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.
44. Wat mag en wat moet bij erfelijkheidsonderzoek? Richtlijnen Vereniging voor Gezondheidsrecht. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 1991;15:481-488.
45. Wert G de. De oorlog tegen kanker, de jacht op kankergenen en de speurtocht naar de ethiek. *Tijdschrift Kanker* 1994;18,nr.2:41-55.
46. Gevers JKM. Voorspellend Medisch Onderzoek. Rechtsbescherming. Preadvies aan de Vereniging voor Gezondheidsrecht. 1996.
47. Ik ontleen deze beeldspraak aan: Montgomery J. The rights and interests of children and those with a mental handicap. In: Clarke A, ed., *Genetic counselling. Practice and principles*. London/New York: Routledge, 1994, 208-222.
48. Wertz et al., a.w.
49. Clinical Genetics Society, a.w.
50. Ibid.
51. Kessler S. Invited essay on the psychological aspects of genetic counseling. V. Preselection: a family coping strategy in Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics* 1988;31:617-621.
52. Dalby, a.w.

53. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, eds. Assessing genetic risks. Implications for health and social policy. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
54. Beck-Gernsheim E. Technik, Markt und Moral. Über Reproduktionsmedizin und Gentechnologie. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch Verlag, 1991.
55. Brock DW. The Human Genome Project and Human Identity. In: Weir RF, Lawrence SC, Fales E, eds.. Genes and human self-knowledge. Historical and philosophical reflections on modern genetics. Iowa City: University of Iowa Press, 1994, 18-33.
56. Vermeld in het rapport van de Britse Clinical Genetics Society, a.w.
57. Wertz, et al., a.w.
58. Marteau T, Michie S. A positive screening test for an untreatable condition provides psychological relief from uncertainty. British Medical Journal 1995;311:58-59 (letter).
59. Wertz, et al., a.w.
60. Clinical Genetics Society, a.w.
61. Harper, Clarke, a.w.
62. European Community Huntington's Disease Collaborative Study Group. Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: a European Community collaborative study. J Med Genet 1993;30:1028-1035.
63. Wertz DC. Professional perspectives. Health Law Journal 1995;3:59-113.
64. Ball D, Tyler A, Harper P. Predictive testing. In: Clarke A, ed., Genetic counselling. Practice and principles. London/New York: Routledge, 1994, 63-94.
65. International Huntington Association and World Federation of Neurology. Guidelines for the molecular predictive test in Huntington's disease. Neurology 1994;44:1533-1536.
66. Lennox A. Molecular genetic predictive testing for Alzheimer's disease. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1994;8:126-127.
67. Clinical Genetics Society, a.w.
68. Sharpe N. Presymptomatic testing for Huntington disease: is there a duty to test those under the age of eighteen years? American Journal of Medical Genetics 1993;46:250-253. Op de valreep verscheen een artikel van de Amerikaanse ethica Cohen, waarin zij, net als Sharpe, het recht van ouders verdedigt om te beslissen inzake predictief genetisch onderzoek bij hun kind op onbehandelbare 'late onset' ziekten. (Cohen CB. Wrestling with the future: Should we test children for adult onset genetic conditions? Kennedy Institute of Ethics Journal 1998;8:111-130.) Voor een gedetailleerde analyse en kritiek van haar argumentatie ontbrak de tijd. Mijn eerste indruk is dat de rechtvaardiging van haar standpunt wankel is. Zo wordt de claim dat dergelijk onderzoek wel eens meer voordelen dan nadelen zou kunnen hebben voor het kind (m.n. ook het kind dat drager blijkt de zijn) niet onderbouwd. Cohen's claim dat predictief testen (op bijvoorbeeld de ziekte van Huntington) de autonomie van de toekomstige volwassen persoon juist kan vergroten (in plaats van beperken) lijkt gratuit.
69. Nussbaum MC. The fragility of goodness. Luck and ethics in greek tragedy and philosophy. Cambridge University Press 1986.
70. Zie bijvoorbeeld: Michie S. Predictive genetic testing in children: paternalism or empiricism? In: Marteau Th, Richards M, eds., The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 177-183.
71. Michie, a.w.
72. Ibid.
73. Clinical Genetics Society, a.w.
74. Leenen HJJ. Handboek Gezondheidsrecht. Rechten van mensen in de gezondheidszorg. Tweede druk. Alphen aan den Rijn: Samsom, 1988.

75. Leenen HJJ. Handboek Gezondheidsrecht. Rechten van mensen in de gezondheidszorg. Derde druk. Alphen aan den Rijn: Samsom, 1994.
76. Clinical Genetics Society, a.w.
77. Crauford D, Donnai D, Kerzin-Storarr L, Osborn M. Testing of children for adult genetic diseases. *Lancet* 1990;335:1406.
78. International Huntington Association, a.w.
79. Sharpe, a.w.
80. Lennox, a.w.
81. Lips, Vroom, Beemer, et al., a.w.
82. Grosfeld FJM, Lips CJM, Kroode HFJ ten, et al. Psychosocial consequences of DNA-analysis for MEN Type 2. *Oncology* 1996;10:141-146.
83. Ibid.
84. Clinical Genetics Society, a.w.
85. Marteau TM. The genetic testing of children (Editorial). *Journal of Medical Genetics* 1994;31:743.
86. Lips, Landsvater, Hoppener, et al., a.w.
87. Utiger RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. *New England Journal of Medicine* 1994;331:870-871.
88. Hilhorst MT. Aangeboren en aangedane handicaps: maakt het moreel verschil? In: Beaufort ID de, Hilhorst MT, red., Kind, ziekte en ethiek. Baarn: Ambo, 1993, 67-91.
89. In de beschouwing van Tijnstra over het ontstaan van nieuwe verantwoordelijkheden door de nieuwe genetische kennis gaat de aandacht vooral uit naar de nieuwe verantwoordelijkheid van a.s. ouders voor de gezondheid van toekomstige kinderen, en ontbreekt aandacht voor de nieuwe verantwoordelijkheid van 'actuele' ouders voor de toekomstige gezondheid van bestaande kinderen. Zie: Tijnstra Tj. Kennis maakt verantwoordelijk. *Medisch Contact* 1997;52:1578-1581.
90. Gevers, a.w. (noot 46).
91. Wertz et al., a.w.
92. Clinical Genetics Society, a.w.
93. Clarke A. The genetic testing of children. *Journal of Medical Genetics* 1995;32:492 (letter).
94. Andrews, et al., a.w.
95. Committee of Ministers, a.w.
96. Ik varieer hiermee op een analyse ontleend aan: McCullough LB, Chervenak FA. Ethics in Obstetrics and Gynecology. New York, Oxford: Oxford University Press, 1994.
97. Dalby, a.w.
98. Clinical Genetics Society, a.w.
99. Wertz et al., a.w.
100. Li FP, Garber JE, Friend SH, Strong LC, Patenaude AF, Juengst ET, et al. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *Journal of the National Cancer Institute* 1992;84:1156-1160.
101. Wert G de. Predictief testen op p53 mutaties: ethische overwegingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;140:1350-1353.
102. Clarke A, Harper P. genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1175.

103. Watkins H. Reply. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1176.
104. Wertz, et al., a.w.
105. Clarke, Harper, a.w.
106. De commissie noemt de volgende criteria:
 1. Een genetisch-screeningsprogramma moet een gezondheidsprobleem betreffen of een conditie die daartoe kan leiden bij de onderzochte of diens nageslacht.
 2. De doelgroep van het screeningsprogramma moet duidelijk zijn omschreven.
 3. Het doel van het programma moet zijn de deelnemers in staat te stellen kennis te nemen van de aanwezigheid van dan wel het risico op een aandoening of dragerschap, en naar aanleiding daarvan een beslissing te nemen.
 4. Er moeten voor de deelnemers zinvolle handelingsopties zijn.
 5. Deelname aan een genetisch-screeningsprogramma moet geheel vrijwillig zijn en plaatsvinden op basis van toestemming waaraan goede informatie ten grondslag ligt.
 6. Er moet goede en begrijpelijke voorlichting voor de doelgroep zijn.
 7. Er moet een voor het doel van de screening geschikte testmethode zijn.
 8. Er moeten voldoende faciliteiten voor vervolgonderzoek, voor het uitvoeren van de gekozen handelingsopties en voor voorlichting en ondersteuning van de deelnemers zijn.
 9. Er moeten afdoende maatregelen zijn genomen om bij de omgang met en de opslag van de medische gegevens en het celmateriaal de persoonlijke levenssfeer van de deelnemers te beschermen en hun rechten ten aanzien van hun persoonsgegevens en celmateriaal te respecteren.
 10. Als in het kader van screening wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, moeten de deelnemers ook ten aanzien van dit aspect vooraf goed zijn geïnformeerd.
 11. Er dient te zijn voorzien in een voortdurende kwaliteitsbewaking van de werkzaamheid, doelmatigheid en veiligheid van de testprocedure en eventuele vervolgacties, en van de voorlichting aan en ondersteuning van de deelnemers.
 12. Bij weging van de voor- en nadelen voor de deelnemers aan het programma moet de balans duidelijk naar de zijde van de voordelen uitslaan. Ten behoeve van deze weging moet degene die een screeningsprogramma voorstelt informatie leveren over:
 - a de prevalentie van de ziekte of de aandoening in de doelgroep
 - b het natuurlijk beloop en de variatie in de ernst van de aandoening
 - c de doelgroepen die voor het onderzoek in aanmerking komen en de overwegingen die hebben geleid tot de keuze van de voorgestelde doelgroep en het voorgestelde tijdstip in het leven om de test uit te voeren
 - d de specificiteit, sensitiviteit en voorspellende waarde van de te gebruiken testmethode en de belasting die het onderzoek voor de deelnemers zal meebrengen
 - e de handelingsopties indien een gezondheidsprobleem of dragerschap is aangetoond
 - f de tijd die de procedure laat voor het overwegen en eventueel uitvoeren van de gekozen handelingsoptie
 - g de mogelijke, zowel gunstige als ongunstige, psychologische, maatschappelijke en andere gevolgen van aanbod en eventuele deelname of niet-deelname aan de screening voor de te onderzoeken persoon en diens familieleden of voor groepen in de samenleving
 - h de kans op foutieve uitslagen, de mogelijke gevolgen daarvan voor de deelnemers en de maatregelen die zijn genomen om eventuele schade ten gevolge daarvan te beperken
 - i de waarborgen die er zijn om te voorkomen dat deelnemers ongerechtvaardigde belemmeringen ondervinden van hun deelname of niet-deelname aan het screeningsprogramma of vervolgonderzoek bij de toegang tot arbeid of particuliere verzekering
 - j de kosten die verbonden zijn aan de screening en aan het realiseren van de vereiste infrastructuur
- Zie: Gezondheidsraad, Commissie Screening, a.w.
107. Wilfond BS, Nolan K. National policy development for the clinical application of genetic diagnostic technologies. Lessons from Cystic Fibrosis. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:2948-2954.
108. Gezondheidsraad: Commissie Screening, a.w.
109. Wertz DC, Fletcher JC. International perspectives on voluntary versus mandatory screening and third party access to test results. In: Knoppers BM, Laberge CM, eds., *Genetic screening: from newborns to DNA typing*. Amsterdam-New York-Oxford: Excerpta Medica, 1990, 243-256.

110. Wertz DC, Fletcher JC. Proposed: an international code of ethics for medical genetics. *Clinical Genetics* 1993;44:37-43. Zo ook: Kitcher P. The lives to come. The genetic revolution and human possibilities. New York, etc.: Simon & Shuster 1996.
111. Gezondheidsraad, Commissie Screening, a.w.; Nuffield Council on Bioethics, a.w.; British Medical Association. Our genetic future. The science and ethics of genetic technology. Oxford/New York: Oxford University Press, 1992; Committee of Ministers, a.w.; Andrews, et al., a.w.
112. Andrews LB. Public choices and private choices: legal regulation of genetic testing. In: Murphy TF, Lappé MA, eds. Justice and the Human Genome Project. Berkeley, Los Angeles, London: University of California Press, 1994, 46-74.
113. Andrews, et al., a.w.
114. Wert G de, Wachter M de. Mag ik Uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Baarn: Ambo, 1990.
115. Gezondheidsraad: Commissie Screening, a.w.
116. Zie: Wert G de. Screening op dragerschap van cystische fibrose. Een ethisch commentaar. *Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie* 1996;109:1-8.
117. Statham H, Green J, Snowdon C. Mother's consent to screening newborn babies for disease. *British Medical Journal* 1993;306:858-859.
118. Zie hiervoor: Kmietowicz Z. New neonatal screen will pick up 15 more diseases. *British Medical Journal* 1997;315:901.
119. Andrews, et al., a.w.
120. Hood L. Biology and Medicine in the twenty-first century. In: Kevles D, Hood L, eds., *The Code of Codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge, etc.: Harvard University Press, 1992, 136-164.
121. Science and Technology Committee. Human genetics: The science and its consequences. Third report, Volume 1. London: HMSO, 1995.
122. Andrews, et al., a.w.
123. Zie in verband met neonatale screening op het fragiele X-syndroom bijvoorbeeld: Willemsen R, Mohkamsing S, De Vries B, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome. *Lancet* 1995;345:1147-1148; Murray J, Cuckle H, Taylor G, et al. Screening for fragile X syndrome: information needs for health planners. *Journal of Medical Screening* 1997;4:60-94.
124. Rosenberg T, Jacobs HK, Thompson R, Horne JM. Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy - how does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders? *Social Science and Medicine*. 1993;37:541-547.
125. Laberge CM, Knoppers BM. Newborn genetic screening: ethical and social considerations for the nineties. *International Journal of Bioethics* 1991;2,no.1:5-12.
126. Ibid.
127. Ibid.
128. Gezondheidsraad, Commissie Screening, a.w.
129. Vergelijk de voormalige staatssecretaris Simons: 'Behandeling en preventie zijn niet de enige voordelen die een bevolkingsonderzoek zou kunnen bieden. Daarom heb ik ... een nuancering aangebracht ten aanzien van de veronderstelling dat voor bevolkingsonderzoek dat tot deze categorie behoort (bedoeld zijn de onbehandelbare aandoeningen, GdW) een vergunning altijd, bij wijze van spreken als automatisme, geweigerd moet worden. Een aandoening die onbehandelbaar is, maar waarvan vroege opsporing aanmerkelijke psychosociale voordelen kan hebben, is de ziekte van Duchenne, spierdystrofie. Gedacht kan worden aan huisvesting, en langere-termijn-planning in de gezinssfeer en in het bijzonder aan een juiste afstemming aan de verwachtingen die aan het kind gesteld kunnen worden.' In: Algemene beraadslaging over het Wetsvoorstel Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Tweede Kamer,

21 264, 11 maart 1992 (60-3804). De staatssecretaris vermeldt overigens niet de primaire doelstelling van neonatale DMD-screening: het informeren van ouders over het herhalingsrisico. Ook de British Medical Association wijst neonatale screening op onbehandelbare ziekten niet bij voorbaat af: 'The BMA considers that where there is no benefit to screening it should not be carried out but believes that these benefits could be broader than simply 'treatment'.' Zie: British Medical Association. *Human Genetics. Choice and Responsibility*. Oxford University Press, 1998.

130. Rosenberg et al., a.w.

131. De Wert, De Wachter, a.w.; Marteau Th, Anionwu E. Evaluating carrier testing: objectives and outcomes. In: Marteau, Richards, eds., a.w., 123-139.

132. Haupt U, Jansen GW. Ein Programm zur Beratung von familien mit muskelkranken Kleinkindern. *Frühförderung Interdisziplinär* 1984;3:49-57.

133. Gezondheidsraad, Erfelijkheid, a.w.

134. Van Ommen, a.w.

135. Robert JM, Dorche C, Guibaud P, Plauchu H, Cordier M. The Lyon experience in neonatal screening for muscular dystrophy: the attenuation of critics. In: Knoppers BM, Laberge CM, eds., *Genetic screening*. Amsterdam, etc.: Excerpta Medica 1990, 27-31.

136. Bradley, et al., a.w. (zie noot 31).

137. Royal College of Physicians. College Report: Ethical issues in clinical genetics. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1991;25:284-288.

138. Clarke A. Commentary: Cost effectiveness of antenatal screening for cystic fibrosis. *British Medical Journal* 1995;311:1463-4. In een recente publicatie herhaalt Clarke deze zorg met betrekking tot de kwaliteit van de gegeven toestemming. Vreemd genoeg stelt hij tegelijkertijd dat de pilot studie heeft aangetoond dat neonatale DMD-screening 'can operate on the basis of informed parental consent.' Zie: Clarke AJ. Newborn screening. In: Harper PS, Clarke AJ. *Genetics, Society, and Clinical Practice*. BIOS Scientific Publishers, 1997, 107-117. Interessant is overigens de suggestie die Clarke hier doet om de kwaliteit van de besluitvorming c.q. consent te verbeteren: 'One way to achieve a more appropriate uptake rate may be to select for screening the infants of parents who are motivated to play an active part in the DMD screening test, perhaps by posting the blood spot for the DMD test to the laboratory. To suggest that a lower uptake rate for a screening test would be preferable, that we should set a threshold of motivation so that infants are not screened unless their parents actively choose it, is certainly unusual but is perfectly appropriate in the context of an untreatable disease.' (ibid.)

139. Bradley et al., a.w.

140. De commissie van het Amerikaanse Institute of Medicine lijkt deze vraag bevestigend te beantwoorden wanneer zij haar afwijzing van neonatale DMD-screening aldus motiveert: 'This medical intervention has no immediate medical benefit for the newborn, and carrier screening of the parents could be obtained by other methods, even when (as in the case of Duchenne muscular dystrophy and some other conditions) they may not realize they are at risk.' Zie: Andrews, et al., a.w.

141. Baird PA. Genetics and health care: a paradigm shift. *Perspectives in Biology and Medicine* 1990;33,2:203-213.

142. Diabetes type 1 is een multifactoriële auto-immuunziekte, die resulteert in de vernietiging van insuline-producerende betha-cellen van de pancreas. De ziekte manifesteert zich meestal op jeugdige leeftijd. Zij gaat gepaard met levensbedreigende acute complicaties en ernstige chronische complicaties op langere termijn. Of screening op de erfelijke aanleg voor type 1 diabetes een reële mogelijkheid is, is voorslagnog twijfelachtig. De aandoening is genetisch heterogeen, en rond de genetische achtergrond bestaan nog talrijke vragen. (Zie bijvoorbeeld: Lernmark A, Ott J. Sometimes it's hot, sometimes it's not. *Nature Genetics* 1998;19:213-214.) Screening op diabetes type 1 veronderstelt o.a. de ontwikkeling van bruikbare predictieve testen (die ook in het kader van bevolkingsonderzoek een hoge voorspellende waarde hebben) en de beschikbaarheid van veilige en effectieve preventieve interventies bij kinderen 'at risk'. De hoop bestaat dat lopende trials rond de preventieve toediening van nicotinamide (vitamine B3) aan gepredisponeerde kinderen uit 'aangedane' families gunstige resultaten hebben.

143. Hausen H zur. The Human Genome and its analysis. In: Fischer EP, Klose S, eds., The Human Genome. The diagnostic challenge. München/Zürich: Piper, 1995, 61-93.
144. Clarke A. Population screening for genetic susceptibility to disease. British Medical Journal 1995;311:35-38.
145. Ibid.
146. Gezondheidsraad: Commissie Screening, a.w.
147. Uitvoering hierover: Gevers, a.w. (zie noot 46)
148. Royal Committee on New Reproductive Technologies, a.w. (zie noot 4).
149. Zie: Sveger T, Thelin T, McNeil TF. Young adults with alpha-antitrypsin deficiency identified neonatally: their health, knowledge about and adaptation to the high-risk condition. Acta Paediatr 1997;86:37-40.
150. Zie noot 106.
151. Wall, et al., a.w.; Janus, et al., a.w.
152. Sveger, et al., a.w.
153. Postmus PE, Barneveld TA. Roken en longkanker: een overzicht. Tijdschrift Kanker 1995;19,nr.2:6-8.
154. McNeil, et al., a.w.; Wulfsberg, et al., a.w.
155. Als de ouders roken, is de kans dat kinderen gaan roken verhoogd. Zie hiervoor bijvoorbeeld: Strecher VJ, Bauman KE, Boat B, et al. The development and formative evaluation of a home-based intervention to reduce passive smoking by infants. Health Educ Res 1989;4:225-232; Engels R. Forbidden fruits. Social dynamics in smoking and drinking behavior of adolescents. Universiteit Maastricht, 1998 (proefschrift).
156. Wall et al., a.w.
157. Deze vragen zijn (minstens voor een deel) niet specifiek voor de educatie en begeleiding van gezinnen met kinderen met een tekort aan AAT, maar spelen algemeen bij het motiveren van rokende ouders om in het belang van de kinderen te stoppen met roken, of althans het roken thuis te beperken. In de medische literatuur treft men steeds vaker pleidooien aan voor het beschermen van kinderen tegen passief roken in de thuissituatie. Zie bijvoorbeeld: Biener LB, Cullen D, Di ZX, et al. Household smoking restrictions and adolescents' exposure to environmental tobacco smoke. Preventive Medicine 1997;26:358-363; Edit. Active resistance to passive smoke. Lancet 1998;351:845. Aandacht voor de risico's van passief roken voor kinderen ontbreekt helaas in de sociaal-constructivistisch getinte bijdrage van Wever en Pos over 'de ethiek van het roken.' Zie: Wever C, Pos A. Amoreel roken. Tijdschrift voor Geneeskunde en Politiek, nov. 1996, 12-15.
158. Gezondheidsraad, Commissie Screening, a.w.
159. Wall, et al., a.w.
160. Zie: Menzel P. Risk perception, addiction, and costs to others: an assessment of cigarette taxes and other anti-smoking policies. Health Care Analysis 1994;2:13-22. Overigens ziet Menzel meer in een overheidssubsidie voor de ontwikkeling van een rookvrije, 'safe-to-others, nicotine-only cigarette (or nicotine inhaler)' - verslaafden aan nicotine zouden daarmee niet langer andermans gezondheid schaden.
161. Goodin RE. The ethics of smoking. Ethics 1989;99:574-624.
162. Law MR. Genetic predisposition to lung cancer. (paper commissioned by the Medical Research Council Smoking Research Review Committee) British Journal of Cancer 1990;61:195-206.
163. Thelin, et al., a.w. (zie noot 23).
164. Clarke, a.w. (zie noot 144).

165. Kessler DA. Nicotine addiction in young people. *New England Journal of Medicine* 1995;333:186-189.
166. Vries H de, Dijkstra M, Kok G. Rookpreventie op school: twee Nederlandse projecten. *Tijdschrift Kanker* 1995;19,nr.2:15-19.
167. Douglas CE. The tobacco industry's manipulation of nicotine: root cause of the modern lung cancer epidemic. *Lung Cancer* 1994;11,suppl.2:2-3.

9 ALGEMENE DISCUSSIE, CONCLUSIES, AANBEVELINGEN, EN VOORUITBLIK

Het slothoofdstuk dient voor het opmaken van de balans. Ik presenteer de belangrijkste conclusies van de voorafgaande hoofdstukken. Aansluitend wijs ik op enkele vragen voor verder onderzoek, hetzij ethisch, hetzij empirisch. Tenslotte schets ik, naar aanleiding van ieder hoofdstuk, enkele relevante technische ontwikkelingen, en ethische problemen daarbij.

HIV en kindervens, een dilemma voor de dokter

De hoofdstukken 2 en 3 hebben als thema de selectie van patiënten die opteren voor medische hulp bij voortplanting. Hoofdstuk twee belicht dit thema tegen de achtergrond van de AIDS-epidemie. Uit een enquête blijkt dat veel IVF-centra wensouders vragen de HIV-test te ondergaan. De centra hanteren verschillende argumenten voor dit beleid:

- het beschermen van het personeel;
- het beschermen van andere patiënten en hun nageslacht;
- het beschermen van het toekomstige kind.

Alleen het laatste argument verdient serieuze overweging.

De arts heeft de verantwoordelijkheid rekening te houden met de belangen van het eventuele mede door zijn hulp verwekte kind. Dit kan betekenen dat hij een contra-indicatie mag of zelfs moet stellen, hetzij op psychosociale -, hetzij op medische gronden. Tegen deze achtergrond rijst de vraag: wat te doen als een HIV-seropositief paar vraagt om IVF? In discussie met enkele voorstanders van een 'permissief' beleid verdedigde ik voorheen dat artsen in verband met de medische en psychosociale risico's voor het welbevinden van het eventuele kind zouden moeten af zien van hulp bij voortplanting aan een HIV-seropositief paar. Onder invloed van recente ontwikkelingen zou deze afweging wellicht anders kunnen gaan uitvallen. Van belang is vooral de mogelijkheid om het risico op verticale transmissie sterk te verkleinen, de betere prognose voor geïnfecteerde ouders, en de betere prognose voor het kind dat onverhoopt toch besmet ter wereld komt.

Echter, vanwege de nog steeds reële (rest-)risico's verdient het aanbeveling enkele voorwaarden te stellen aan hulp bij voortplanting aan een seropositief paar. Zo is het bijvoorbeeld van belang dat de wensouders bereid zijn maatregelen te nemen gericht op het beperken van de kans op verticale transmissie. Is alleen de man besmet dan kan hulp bij voortplanting verantwoord zijn via de semen-schoonwas methode.

De voortplantingsdokter zal meestal niet weten wat de HIV-status is van de wensouders. Mag hij, met een beroep op de belangen van het kind, vragen dat zij de HIV-test ondergaan? Hoewel dit beleid op gespannen voet staat met enkele morele beginselen betreffende de arts-patiënt relatie (met name het beginsel van respect voor autonomie, en het recht 'op niet weten'), kan het desalniettemin aanvaardbaar zijn, in zoverre er sprake is van een

conflict van plichten tussen enerzijds de plicht recht doen aan de patiënt en anderzijds de plicht te bezien of er condities zijn, in casu seropositiviteit van de wensouders, die het welzijn van het kind ernstig bedreigen. Indien er ruimte is voor een 'coercive offer' van de HIV-test rijst de vraag of men deze test universeel of selectief zou moeten aanbieden. Alles afwegend kom ik tot de conclusie dat universeel testen op HIV onder de huidige omstandigheden disproportioneel is. Selectief testen verdient, minstens voorlopig, de voorkeur.

Gewezen werd op de mogelijke precedentwerking van het hanteren van de HIV-test als voorwaarde voor hulp bij voortplanting. Onder omstandigheden kunnen voortplantingsartsen immers ook genetisch onderzoek hanteren als selectie-instrument (zie hoofdstuk 5).

Al kan men artsen die, vanwege de betere vooruitzichten, in een individueel geval hulp bij voortplanting verlenen aan een HIV-seropositief paar niet verwijten dat zij een loopje nemen met hun professionele verantwoordelijkheid, onder artsen bestaat toch nog grote terughoudendheid (persoonlijke mededeling dr M.J. Heineman, dr C. Jansen). Dit is begrijpelijk in het licht van de restrisico's en onzekerheden. Follow up onderzoek zal over de aard en omvang van deze risico's meer informatie opleveren.

Een verdere reductie van de risico's lijkt in de toekomst ook mogelijk door genetisch onderzoek op dragerschap van zogenaamde 'beschermende' genen (protective genes).¹ Het is al langer bekend dat het natuurlijk beloop van een HIV-infectie een aanzienlijke variatie kent: terwijl sommige HIV-seropositieven snel AIDS krijgen, en op korte termijn overlijden, zijn anderen na 15 jaar nog kerngezond. (Bovendien raakt niet iedereen die aan HIV wordt blootgesteld geïnfecteerd.) Inmiddels is een aantal genetische polymorfismen ontdekt dat een aanzienlijke invloed heeft op de vatbaarheid voor een HIV-infectie en op de progressie van de infectie. Naarmate het inzicht groeit in de wijze waarop de betreffende mutaties de drager beschermen, neemt de mogelijkheid toe om voor individuele geïnfecteerden een betrouwbare prognose te geven. Dit kan betekenen dat artsen mede aan de hand van de uitkomst van (voorspellend) onderzoek op dragerschap van deze beschermende genen zouden kunnen beslissen of zij hulp bij voortplanting geven aan HIV-seropositieve wensouders. Volgens sommige deskundigen kan genetisch onderzoek in de toekomst nog op een andere manier soelaas bieden. De arts kan, indien geconfronteerd met een besmette wensvader, het risico op transmissie beperken door een semen schoonwas procedure, eventueel gevolgd door onderzoek van het semen op viraal DNA. De gynaecoloog Tournaye acht in de toekomst, in het verlengde daarvan, ook pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) mogelijk. Via PCR zou men virale DNA-sequenties kunnen amplificeren teneinde mogelijk besmette embryo's te identificeren en 'uit te selecteren'.² Wat hiervan te denken? Dat PGD in dit geval, anders dan bij de in hoofdstuk 5 beschreven toepassingen, niet zou plaatsvinden om een erfelijke afwijking bij het embryo uit te sluiten lijkt mij moreel irrelevant - waar het om gaat is of men ernstig leed kan voorkómen. Het probleem is veeleer dat men, om contaminatie - en dus een foutieve uitslag van de PCR-test - te voorkómen, ICSI (in plaats van IVF) zal willen toepassen,

terwijl men zodoende juist de kans op transmissie van HIV zou vergroten.

Tenslotte noem ik enkele punten voor nader onderzoek. Van belang is om te beginnen empirisch onderzoek naar het huidige testbeleid inzake HIV, en naar het beleid ten aanzien van weigeraars van de test en HIV-seropositieve wensouders. Zijn de betere mogelijkheden voor preventie van verticale transmissie en de betere prognose voor HIV-seropositieve individuen in de praktijk reden tot aanpassing van het test- en toegangsbeleid? Hoe gaan artsen om met de restrisico's? Zijn deze in de praktijk reden voor het stellen van voorwaarden aan medische hulp bij voortplanting aan HIV-seropositieve wensouders? Een thema voor nader ethisch onderzoek is de vraag in hoeverre de verantwoordelijkheid van de behandelend arts bij kunstmatige voortplanting verschilt van zijn verantwoordelijkheid bij vruchtbaarheidsbehandelingen die gericht zijn op het herstel van functiestoornissen van de voortplantingsorganen, zoals tubachirurgie. In het eerste geval is het handelen van de arts *direct* gericht op het doen ontstaan van een kind, in het tweede geval schept (herstelt) hij de condities waaronder de wensouders *zelf* een kind kunnen verwekken. Impliceert dit verschil in betrokkenheid van de arts - direct versus 'voorwaardenschepend' - een wezenlijk verschil wat betreft zijn verantwoordelijkheid of niet? Concreet: ligt het, zoals soms wordt aangenomen, in de rede om bij de toegang tot kunstmatige voortplanting een medische en psychosociale toetsing van de wensouders eisen, en deze in de context van andere vruchtbaarheidsbehandelingen achterwege te laten?³ Zo nee, zou men, indien men belangstellenden voor kunstmatige voortplanting onder omstandigheden op HIV test, de HIV-test onder vergelijkbare omstandigheden niet ook moeten aanbieden aan belangstellenden voor een 'indirecte' vorm van hulp bij voortplanting? Interessant in dit verband is ook empirisch onderzoek: maken artsen in de praktijk verschil wat betreft hun mate van verantwoordelijkheid, en waarom wel/niet?

De leeftijdsgrens op de helling?

Betreft het tweede hoofdstuk de selectie van wensouders die in beginsel een indicatie hebben voor hulp bij voortplanting, maar bij wie eventueel een contra-indicatie wordt gesteld, hoofdstuk drie betreft een groep wensouders waarbij de indicatie voor hulp bij voortplanting a priori discutabel is: de oudere wensmoeders. Bij de analyse ga ik uit van twee veronderstellingen. Ten eerste: hoewel eiceldonatie vanuit ethisch oogpunt niet zonder problemen is, zijn deze problemen niet dusdanig dat eiceldonatie bij voorbaat onverantwoord is. Zou dit anders zijn, dan zou eiceldonatie aan peri- en postmenopauzale vrouwen a posteriori onverantwoord zijn. Ten tweede: de maatschappij-kritische, macro-ethische analyse van de vraag om hulp bij voortplanting door peri- en postmenopauzale vrouwen enerzijds en de micro-ethische evaluatie anderzijds moeten niet als alternatief maar als complementair worden beschouwd. Wie uitsluitend kijkt naar het individuele geval, en geen oog heeft voor de deels maatschappelijke achtergronden van het probleem is even naïef als degene die verwacht dat de vraag als sneeuw voor de zon verdwijnt zodra de maatschappij betere voorwaarden heeft geschapen voor de combinatie door

vrouwen van betaald werk en zorgtaken - het persoonlijke is niet altijd politiek.

In de analyse worden de (directe en consequentialistische) bezwaren tegen hulp bij voortplanting aan oudere vrouwen gewogen:

- 'het is onnatuurlijk';
- 'het is een onrechtvaardige verspilling van schaarse middelen';
- 'het doet IVF meer kwaad dan goed';
- 'het vergroot het tekort aan donoreicellen';
- 'de medische risico's voor de vrouw zijn onverantwoord';
- 'de (medische en psychosociale) belangen van het kind worden ernstig geschaad';

De meeste bezwaren, zo luidt de conclusie, lijken ofwel onhoudbaar, ofwel niet doorslaggevend. Dit betekent dat niet een categorisch 'nee' is aangewezen, maar een discussie over de te hanteren voorwaarden/zorgvuldigheidseisen. In de internationale literatuur voorgestelde zorgvuldigheidsvoorwaarden voor hulp bij voortplanting aan oudere vrouwen (van pakweg 45+) betreffen de voorafgaande medische keuring, en een adequate monitoring van de eventuele zwangerschap, gericht op tijdige ontdekking van eventuele complicaties. Ik bepleit dat tenminste twee additionele voorwaarden worden gesteld, namelijk

- de preventie van grotere meerlingzwangerschappen;
- een stapsgewijze benadering, waarbij vrouwen uit een oudere leeftijdscategorie pas in aanmerking kunnen komen voor hulp bij voortplanting indien de ervaring met iets jongere vrouwen uitwijst dat de gezondheidsrisico's voor moeder en kind aanvaardbaar zijn. Een bovengrens voor deelname aan een trial van 50 jaar lijkt mij redelijk.

Of, indien de medische risico's aanvaardbaar zijn, inderdaad een verdere verhoging van de leeftijdsgrens mag plaatsvinden, is afhankelijk van andere overwegingen, met name betreffende het (lange termijn) belang van het eventuele toekomstige kind. De reductie van de ethische problematiek van hulp bij voortplanting aan oudere wensmoeders tot de obstetrische risico's staat op gespannen voet met het uitgangspunt dat de arts steeds ook de belangen van het gewenste kind voor ogen dient te houden. Rekening houdend met de psychosociale belangen van het toekomstige kind is hulp bij voortplanting in de regel problematischer naarmate de leeftijd van de wensouders hoger is. Dit laat zich moeilijk vertalen in een harde leeftijdsgrens. Mijns inziens zou, in verband met de verantwoordelijkheid van ouders hun kind te begeleiden tot aan diens volwassenheid, de definitieve bovengrens niet veel hoger mogen zijn dan de provisorische grens die vanwege de medische risico's in het kader van de trials zou moeten gelden, namelijk ongeveer 50 jaar. Echter, vanuit ethisch oogpunt is er vermoedelijk ruimte voor enige flexibiliteit, omdat niet alleen de leeftijd van de wensmoeder relevant is, maar de combinatie van haar leeftijd met de leeftijd van haar partner. Indien de medische risico's van een zwangerschap op hogere leeftijd gering zijn, zou wellicht ook een oudere vrouw (50+) met een *jongere* partner in aanmerking komen voor IVF, dit analoog aan de omgekeerde situatie bij KID, en overeenkomstig de eis van consistentie.

Ik besluit deze terugblik met enkele vragen voor nader onderzoek. De noodzaak van empirisch onderzoek naar de uitkomst van zwangerschappen bij oudere vrouwen is evident. Zodoende kunnen belangrijke, ethisch relevante, data worden verkregen over de mogelijke risico's. Het empirisch onderzoek zou zich ook moeten richten op de 'lotgeval-len' van *tweeling*zwangerschappen. Een vraag voor ethisch onderzoek is of ook oudere vrouwen in aanmerking zouden moeten komen voor een vergoeding van hun IVF-behandeling. Stel dat hulp bij voortplanting zo belangrijk is dat het in beginsel collectief moet worden gefinancierd, geldt dit dan ongeacht de leeftijd van de wensouders? Is er binnen een theorie van verdelende rechtvaardigheid, toegespitst op de behandeling van ongewilde kinderloosheid, wel of geen ruimte voor harde leeftijdsgrenzen? Als 'de onnatuurlijkheid' van de peri- en postmenopauzale zwangerschap geen overtuigende reden is om van hulp bij voortplanting aan oudere vrouwen af te zien, kan het argument van de natuur dan wel een rol spelen in het kader van het verdelingsvraagstuk?

In de toekomst rijst wellicht de mogelijkheid van *uitstel van de menopauze*. De vrouw leeft onder andere door medisch ingrijpen steeds langer, en op dit moment brengt zij reeds een derde deel van haar leven door in de overgang. De gestegen levensverwachting van de vrouw betekent, aldus de Rotterdamse onderzoeker Lamberts c.s., vooral meer jaren in matige gezondheid.⁴ Vrouwen komen, zo staat inmiddels vast, in de overgang als alle eicellen verloren zijn gegaan. In zijn oratie wijst de gynaecoloog Fauser op dierstudies die suggereren dat de voorraad overgebleven eicellen kan worden beïnvloed.⁵ Dit betekent dat de weg open ligt naar 'beïnvloeding van ovariële veroudering en menopauze-leeftijd'. Zodoende ligt mogelijk een aanzienlijke winst in kwaliteit van leven voor de oudere vrouw binnen handbereik. Men zou een dergelijk uitstel/afstel van de menopauze als zodanig ter discussie kunnen stellen als symptoom van een verregaande medicalisering van de menopauze, of, variërend op de Amerikaanse filosoof Callahan, als een 'modernisering van de middelbare leeftijd'.⁶ Het gaat mij hier echter om het volgende: Een - als ik het goed zie: onbedoeld - effect van het uitstel van de menopauze is een verlenging van de vruchtbare levensfase. In geval van een eventueel afstel van de menopauze zouden vrouwen wellicht zelfs, ongeacht haar leeftijd, in beginsel vruchtbaar zijn. Wat betekent dit toekomstscenario voor de onderhavige problematiek? In principe zouden oudere-maarnog-steeds-premenopauzale vrouwen - van, zeg, 50-60 jaar - geen hulp bij voortplanting meer nodig hebben. (Misschien dat sommigen alsdan zullen aandringen op een voortplantingsverbod voor deze groep, of dat oudere vrouwen die overwegen op hoge leeftijd nog kinderen te verwekken 'voor straf' de betreffende 'menopauze-uitstellers' niet meer mogen krijgen.) Mij interesseert hier de subgroep van premenopauzale vrouwen van 50-plus die toch nog hulp bij voortplanting nodig zal hebben, bijvoorbeeld vanwege tubapathologie. Wordt het gewicht van het natuurberoep in aristotelische zin, voorzover toegepast op de peri- en postmenopauzale zwangerschap, dan niet nog problematischer? Kan/moet men dan zeggen dat hulp bij voortplanting niet geïndiceerd is, 'want in de natuurlijke situatie zijn vrouwen van 50-plus *postmenopauzaal* en dus onvruchtbaar'? Bedenk

dat de oorzaak van de onvruchtbaarheid in dit (vooralsnog hypothetische) geval niet de hogere leeftijd van de vrouw is, maar een pathologie.⁷

'In der Beschränkung zeigt sich der Meister'

Het vierde hoofdstuk, over de problematiek van grotere meerlingzwangerschappen, betreft niet de selectie van patiënten, maar de gehanteerde methoden - niet het *of*, maar het *hoe*.

Grotere meerlingzwangerschappen zijn beklemmend, vanwege de risico's voor de vrouw en de toekomstige kinderen. Een reductie van de meerlingzwangerschap kan uitkomst bieden, maar stuit op verschillende bezwaren, zowel wat betreft de beschermwaardigheid van de foetus, als wat betreft de risico's van de ingreep. Deze bezwaren zijn, zo wordt betoogd, niet doorslaggevend. De status van de foetus vormt alleen een morele weerstand tegen de achteloze verspilling ervan. De consequentialistische bezwaren zijn achterhaald, in zoverre dat het risico van een inductie van een miskraam veel kleiner is dan voorheen werd gevreesd, en het risico op een directe beschadiging van de 'left-over(s)' in ervaren handen nihil lijkt. Alles afwegend kan een reductie moreel verantwoord zijn, niet alleen om medische, maar ook om psychosociale redenen.

Het zou getuigen van ethische bijziendheid om uitsluitend in te gaan op vraag of een reductie (in een individueel geval) aanvaardbaar is. De problematiek van de meerlingzwangerschap, en de, soms noodgedwongen, keuze voor een reductie, vragen om aandacht voor de totaliteit van de infertiliteitsbehandeling, voor haar zinvolle toepassingen en morele grenzen. Het gevaar bestaat dat de iatrogene oorzaak van grotere meerlingzwangerschappen buiten kritiek blijft, mede omdat een reductie hier en daar als panacee wordt beschouwd. De Amerikaanse gynaecoloog Faber formuleerde het onlangs zo: 'The ethical dilemma of multifetal reduction relates to its role in encouraging clinicians to increase the risk of its necessity by exonerating their irresponsible practices. (...) The easy access and improving success of multifetal reduction allows clinicians to place more embryos without enough concern about multiple pregnancies.'⁸

Een eerste argument voor de preventie van (grotere) meerlingzwangerschappen die nopen tot een reductie betreft de beschermwaardigheid van de foetus. Gegeven het gebrek aan overeenstemming over de (precieze implicaties van de) morele status van de foetus kan het tweede, consequentialistische, argument voor preventie wellicht op bredere steun rekenen, namelijk het beginsel van niet-schaden, toegepast op toekomstige kinderen. Wie een reductie presenteert als ethisch neutrale ingreep, en verzuimt te pleiten voor preventie, miskent niet alleen de onafhankelijke morele status van potentiële personen, maar veronachtzaamt ook de gezondheidsbelangen van toekomstige personen.

Preventie van IVF-meerlingzwangerschappen vereist een terughoudend transferbeleid. De regel: 'twee, tenzij ...' lijkt een aanvaardbaar compromis. Het gegeven dat dit beleid in de praktijk kan leiden tot een groter aantal 'overtollige' (ingevroren) embryo's vormt geen zwaarwegend bezwaar.

Intussen staat de techniek niet stil. Onlangs kwam in het nieuws dat Japanse onderzoekers

de foetus van een geit drie weken voordat de zwangerschap was uitgedragen in een kunstmatige baarmoeder hadden geplaatst.⁹ De onderzoekers hopen en verwachten dat een kunstmatige baarmoeder in de toekomst ook een klinische toepassing kan hebben. Zo zouden premature baby's een betere kans kunnen hebben om te overleven. De techniek zou met name ook een mogelijke oplossing bieden voor het begeleiden van grotere meerlingzwangerschappen: een 'foetus-verhuizing' is volgens de onderzoekers te overwegen 'to help fetuses in the final stages of multiple pregnancies when the womb becomes too cramped.' Wat hiervan te denken?¹⁰ Om te beginnen zou het acroniem 'MFPR' zodoende een andere betekenis krijgen, namelijk: 'multifetal pregnancy rescue'. Vormt deze 'MFPR nieuwe stijl' een reële oplossing voor grotere meerlingzwangerschappen? Om een aantal redenen valt dit te betwijfelen. Ten eerste lost deze verhuizing de psychosociale problematiek rond het grootbrengen van meerlingen natuurlijk niet op. Bovendien: al is de verhuizing misschien een oplossing voor de gezondheidsrisico's van een meerlingzwangerschap voor de zwangere vrouw, deze verhuizing is (zelfs indien op zichzelf veilig) slechts gedeeltelijk een oplossing voor de gezondheidsrisico's van een grotere meerlingzwangerschap voor de foetussen; de gezondheidsschade is immers voor een deel al aangericht vroeg in de zwangerschap. In theorie zou men deze schade natuurlijk kunnen beperken of voorkómen door een (nog) vroegere overplaatsing van de boventallige foetussen in een kunstmatige baarmoeder. Daardoor stijgen vermoedelijk echter de risico's van de verhuizing zelf. Los van deze praktische problemen, rijst de principiële vraag of vrouwen, indien een MFPR-nieuwe-stijl mogelijk en veilig zou zijn, nog de bevoegdheid zouden hebben te kiezen voor een MFPR-oude-stijl. Ik herinner er aan dat de zwangere vrouw binnen de door Thomson geconstrueerde theorie (zie paragraaf 4.1) striktgenomen niet het morele recht heeft om de foetus te (laten) doden - zij mag slechts (onder omstandigheden) ophouden haar lichaam ter beschikking te stellen.¹¹ Kan de foetus buiten het lichaam van de vrouw verder leven, dan zou de foetus, indien men deze als persoon zou moeten aanmerken, deze mogelijkheid (in beginsel) ook moeten krijgen. Vanuit feministisch oogpunt kan men opwerpen dat Thomson een onjuiste voorstelling geeft van de noodsituatie van een ongewild zwangere vrouw. Het probleem is niet zozeer haar 'actuele' conditie, de 'tijdelijke bezetting' van het eigen lichaam, maar het krijgen van een kind. De vrouw is niet alleen ongewenst zwanger (deze conditie zou eventueel te verhelpen zijn door een 'foetusverhuizing'), maar ook en vooral ongewenst in verwachting van een kind - de vrouw wil geen moeder (meer) worden.

Van groter belang voor de onderhavige problematiek is onderzoek naar betere mogelijkheden om de meest 'levensvatbare' IVF-embryo's te selecteren. Zodoende zou het mogelijk worden om, met behoud van aanvaardbare kansen op een zwangerschap, minder embryo's per cyclus terug te plaatsen (bijvoorbeeld nooit meer dan twee), en daardoor het aantal meerlingzwangerschappen nog verder te beperken - inclusief het (grote) aantal tweelingzwangerschappen. Al zijn de medische risico's van tweelingzwangerschappen beperkt, ze zijn significant groter dan de risico's van een eenlingzwangerschap.¹² Een

veelbelovende optie is de zogenaamde 'verlengde embryo-kweek', waarbij de eventuele transfer van 'kansrijke' embryo's plaats vindt in het zogenaamde blastocyste-stadium. Een andere, eventueel complementaire, methode om de meest levensvatbare IVF-embryo's te selecteren is pre-implantatie genetische screening (PGS) op aneuploidie. Een aanzet voor een discussie over de ethische aspecten ervan is gegeven in hoofdstuk 6.

Ik heb de problematiek van meerlingzwangerschappen aan de orde gesteld in de context van IVF. Echter, grotere meerlingzwangerschappen ontstaan ook, en in onder andere ons land tegenwoordig zelfs vooral, na een zogenaamde gecontroleerde hyperstimulatie/intra-uteriene inseminatie (IUI).¹³ Ook bij deze behandeling is uiteraard preventie van grotere meerlingzwangerschappen aangewezen. Van groot belang bij een gecontroleerde hyperstimulatie is echoscopische monitoring; blijkt dat er te veel follikels ontstaan, dan is preventie van een grote meerlingzwangerschap mogelijk door de behandeling tijdig af te gelasten (stoppen met hMG-stimulatie). Deze monitoring is ook in ons land hier en daar voor verbetering vatbaar (persoonlijke mededeling mw. dr. Land). Omdat een kleine kans op spontane ovulatie kan blijven bestaan, dient men het paar tevens te adviseren in de betreffende cyclus geen onbeschermde geslachtsgemeenschap te hebben.

Tot slot van hoofdstuk 4 bespreek ik de inductie en selectieve reductie van de meerlingzwangerschap. Deze methode kan worden aangeboden aan paren met een hoog risico op het krijgen van een aangedaan kind, die een afbreking van de (totale) zwangerschap afwijzen. Het bijzondere is dat hierbij niet zozeer het ontstaan van een grote meerlingzwangerschap wordt geriskeerd, alswel *beoogd* - hoe meer foetussen, hoe groter immers de kans dat minstens één ervan vrij is van de betreffende afwijking. De ethische vraag is of het verantwoord is een (eventuele) belastende selectieve abortus te voorkómen door een methode die per saldo aan meer - ook: gezonde - foetussen het leven kost, en bovendien aanzienlijke risico's kent voor zowel de aanstaande moeder als de toekomstige kinderen. De claim van de onderzoekers dat deze methode een redelijk alternatief is voor PGD is aanvechtbaar. Aangezien bij dit alternatief zoveel risico's en onzekerheden op elkaar worden gestapeld, betwijfel ik ten zeerste of hier sprake is van verantwoorde hulpverlening. De grote bereidheid van de door de onderzoekers benaderde vrouwen om deel te nemen aan de beschreven trial roept vragen op bij de kwaliteit van de vooraf gegeven voorlichting. Is niet een al te rooskleurige voorstelling van zaken gegeven? Wat hier ook van zij, navraag bij Brambati leert dat zijn team deze techniek de laatste jaren maar weinig heeft toegepast. De reden daarvoor is niet dat zijn team sceptischer staat ten opzichte van de waarde van dit alternatief, maar dat gynaecologen hun patiënten niet of nauwelijks verwijzen - volgens Brambati omdat de collega's geen risico's durven te nemen. (persoonlijke mededeling, dr. B. Brambati, september 1998.) Deze houding valt hen mijns inziens niet te verwijten.

Tot besluit van de terugblik op het eerste deel van het boek een opmerking over de rol van de gynaecologische beroepsgroep in het ethisch debat over ART. Het belang van

moreel beraad en van het aangeven van ethische grenzen wordt ook binnen de gynaecologische beroepsgroep onderkend. Zo schreven Bleker en Wiegerinck alweer enkele jaren geleden: 'De wetenschappelijke vereniging en haar werkgroepen zullen in toenemende mate een eigen bijdrage leveren aan de ethische discussie aangaande voortplantingsvraagstukken. Duidelijke communicatie, openheid, eigen ethische stellingname en bevorderen van internationale ethische standpunten zullen daartoe elementen zijn'.¹⁴ Het valt op dat hier nog niet veel van is terecht gekomen, althans voorzover het gaat om ART. De beroepsgroep heeft tot nog toe alleen stelling genomen inzake de eventuele wettelijke opheffing van de anonimiteit van toekomstige zaaddonoren, en met betrekking tot experimentele varianten van ICSI: microchirurgische epididymale sperma aspiratie (MESA) en testiculaire sperma extractie (TESE).¹⁵ (Een NVOG-richtlijn met betrekking tot 'hoogtechnologisch' draagmoederschap is momenteel in de maak.) Wat betreft MESA en TESE werd door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging van Klinisch Embryologen (KLEM) besloten tot een moratorium. Het is echter een publiek geheim dat dit besluit wat betreft de gynaecologen primair werd ingegeven door politiek-strategische motieven, namelijk de vrees dat als de beroepsgroep niet zelf pas op de plaats zou maken óók toepassing van de zogenoemde 'standaard-ICSI' (ICSI met geëjaculeerd sperma) wettelijk zou worden gereguleerd. Opportunistische stellingnamen aangaande ontwikkelingen binnen de voortplantingsgeneeskunde dragen niet of nauwelijks bij aan een ethische discussie. Het zou het maatschappelijk debat over ART, met name ook over de nieuwste en te verwachten ontwikkelingen, ten goede komen als de beroepsgroep inderdaad - conform de belofte van Bleker en Wiegerinck - zelf een actievere rol speelt in de ethische discussie. De vakinhoudelijke expertise en de directe ervaring met de problematiek van patiënten kunnen in het debat niet worden gemist. De ethische commissie van de American Society for Reproductive Medicine (ASRM) heeft hier een voorbeeldfunctie.

De ethiek van pre-implantatie genetische diagnostiek: een Gordiaanse knoop

De analyse van de ethische aspecten van PGD vormt de overgang naar het tweede deel van het boek. Het accent ligt op PGD 'in strikte zin', dit wil zeggen de nog experimentele, invasieve vorm, gericht op onderzoek naar de genetische en/of chromosomale constitutie van de eicel of het embryo. Deze toespitsing mag ons niet doen vergeten dat er in het kader van de reguliere IVF routinematig embryo's worden ('uit-')geselecteerd op basis van simpele, niet-experimentele, waarnemingen onder de microscoop - 'PGD in ruime zin'.¹⁶

De ontwikkeling van PGD is, net als destijds de introductie van de reguliere IVF, nauw verweven met pre-klinische research met (dierlijke en) menselijke embryo's. Of deze research aanvaardbaar is hangt onder andere af van de vraag naar de 'pros and cons' van PGD. Indien het aanvaardbaar en toelaatbaar is dat (aanstaande) ouders een foetus met een ernstige afwijking laten aborteren, moeten zij in principe ook de mogelijkheid hebben

te kiezen voor (pre- of postconceptionele) PGD, gericht op een selectieve transfer - tenzij er doorslaggevende ethisch relevante verschillen bestaan. Een vaak genoemd verschil betreft de vermeende totipotentie van de afzonderlijke blastomeren. Zou in het achtcellig stadium nog sprake zijn van (cellulaire) totipotentie, dan zou een instrumenteel gebruik van het 'secundaire' embryo inherent zijn aan de biopsie. Aan de vermeende totipotentie kan echter, zo heb ik verdedigd, zowel op wetenschappelijke als op ethische gronden geen overtuigend argument worden ontleend om invasieve, postconceptionele PGD categorisch te veroordelen - al ontbreekt vooralsnog zekerheid met betrekking tot het definitieve einde van de 'status totipotentialis'.

Dat in de toekomst wellicht in het kader van de reguliere IVF embryo's worden geklooneerd om de succeskans van IVF te vergroten is op zich geen bezwaar tegen invasieve PGD. De mogelijkheid van 'reproductive embryo cloning' (REC) illustreert wel dat de agenda van het maatschappelijk debat over kloneren bij de mens te beperkt is. Er is disproportioneel veel aandacht voor de 'paradigmatische casus' van kloneren, namelijk 'reproductive adult cloning' (RAC). Minstens even belangrijk is normatief onderzoek naar de in het debat verwaarloosde varianten, waaronder REC.¹⁷ Zonder vooruit te willen lopen op een bepaalde conclusie, is het duidelijk dat er moreel relevante verschillen bestaan tussen de paradigmatische casus en REC; zo zou er bij de laatste toepassing, althans als men identieke embryo's tegelijkertijd in de baarmoeder plaatst, geen sprake zijn van een leeftijdsverschil ('ongelijkzijdigheid') tussen de genetisch identieke individuen. Het risico dat het eventuele kind door zichzelf en/of door anderen wordt gezien als 'copie' van het oudere origineel is dan afwezig.

Bij de beoordeling van PGD moet worden gewaakt voor de valkuil van de 'the sooner, the better assumption'. Tegenover het voordeel, dat PGD een selectieve abortus kan voorkómen, staan enkele reële nadelen, waaronder de noodzaak van 'kunstmatige' voortplanting. Het is de ervaring van de werkgroep PGD van het azM dat vele paren de belasting van PGD onderschatten. Even aanvechtbaar is een paternalistische kritiek op PGD. Waar het om gaat is dat belangstellenden op basis van adequate informatie een weloverwogen keuze kunnen maken, die het best past bij hun eigen preferenties. De relatieve belasting van PGD wordt overigens sterk beïnvloed door de vraag of het betreffende paar vruchtbaar of onvruchtbaar is. Het zou mij niet verbazen wanneer PGD in de toekomst relatief vaak zal plaatsvinden bij paren die vanwege vruchtbaarheidsproblemen sowieso kiezen voor IVF of ICSI.

Het is onvermijdelijk dat de voortgang van het Human Genome Project regelmatig leidt tot discussie over de te hanteren indicaties voor zowel prenatale diagnostiek als PGD. Waar de ondergrens zou moeten worden getrokken is echter niet eenvoudig aan te geven. Het komt de discussie ten goede als drie moreel relevante aspecten worden onderscheiden, die in hun onderlinge samenhang moeten worden gewogen: de ernst van de ziekte (met inbegrip van de mogelijkheden tot behandeling), de 'age of onset', en de penetrantie van de betreffende afwijking. Om het debat te 'stofferen' belicht ik enkele categorieën ziekten

waarvoor prenatale diagnostiek en PGD controversieel zijn: behandelbare ziekten van de kinderleeftijd, en (al dan niet behandelbare) 'late onset' ziekten. Aan de hand van concrete voorbeelden verdedig ik dat de toepassing van prenatale diagnostiek of PGD in dergelijke gevallen, hoewel om begrijpelijke redenen omstreden, niet bij voorbaat onverantwoord is.

In de literatuur is regelmatig bepleit dat voor PGD striktere indicaties zouden moeten gelden dan voor de reguliere prenatale diagnostiek. De argumenten voor dat standpunt zijn, zo betoog ik, voor een deel incoherent, en voor een deel wankel. Vandaar de conclusie dat aandoeningen en afwijkingen die 'ernstig genoeg' zijn om in aanmerking te komen voor prenatale diagnostiek ook in aanmerking (moeten) komen voor PGD. De bepleite globale gelijkschakeling van indicatiegebieden zou niet moeten gelden met betrekking tot vruchtbare vrouwen die vanwege hun hogere leeftijd een verhoogde kans hebben op het krijgen van een chromosomaal afwijkend kind.

Ten aanzien van 'non-disclosure PGD' geldt mijns inziens: 'Das mag in der Theorie richtig sein, taugt aber nicht für die Praxis'.

Met betrekking tot de indicaties voor PGD zijn er verschillende vragen en thema's voor verder ethisch onderzoek. Ten eerste: Zojuist is gesteld dat de maternale leeftijd op zich geen indicatie zou moeten zijn voor PGD. Indien inderdaad ook de statistische kans van het vruchtbare paar op het krijgen van een aangedaan kind relevant is voor de vraag of IVF-PGD geïndiceerd is, rijst de vraag hoe hoog het risico dan minimaal moet zijn. Wat bijvoorbeeld te doen als een vrouw eerder een kind (of foetus) met een chromosoomafwijking ter wereld heeft gebracht, en wegens het herhalingsrisico vraagt om PGD? Als geen dragerschap van een chromosomale afwijking bij een van de ouders is aangetoond, is het herhalingsrisico doorgaans hoogstens enkele procenten. En wat als een (vruchtbare) vrouw vraagt om PGD omdat zij draagster is van een zogenaamd kiembaan-mozaïek van de spierziekte van Duchenne, en een risico heeft van ongeveer 5-10% op het krijgen van zoon met deze ziekte?

Een tweede vraag voor nader onderzoek is of, en zo ja in hoeverre, voor PGD *ruimere* indicaties zouden mogen gelden dan voor de reguliere prenatale diagnostiek. Deze vraag ligt in de rede voor ieder die aan het prille embryo een lagere morele status toekent dan aan de verder ontwikkelde foetus. Wie voorstander is van zeer strikte indicaties voor reguliere prenatale diagnostiek (en bijvoorbeeld een gelijkschakeling bepleit van de criteria voor abstinieren dan wel staken van behandeling bij gehandicapte pasgeborenen enerzijds en de criteria voor prenatale diagnostiek anderzijds), kan wellicht ruimere criteria voor PGD accepteren ('prenatale diagnostiek van trisomie 21 mag niet, maar PGD van deze afwijking mag wel'). En wie, zoals ik, de gangbare criteria voor prenatale diagnostiek grosso modo aanvaardbaar acht, vindt het, uitgaand van de geringere status van het prille embryo, wellicht verantwoord dat voor de selectie van prille embryo's nog iets permissievere criteria gelden. Ten behoeve van de discussie heb ik verschillende 'typen' verruimingen aangestipt, verschillende categorieën als het ware, geïllustreerd aan

de hand van (merendeels niet-gefingerde) casussen:

- a. PGD om niet-medische redenen, met als voorbeeld sexe-selectie;
- b. PGD van minder ernstige afwijkingen, met als voorbeeld sexe-selectie met het oog op de preventie van de geboorte van een infertiele zoon;
- c. PGD om 'gemengde' redenen, met als voorbeeld sexe-selectie gericht op het voorkomen van de geboorte van een gezonde draagster van een geslachtsgebonden ziekte;
- d. PGD met het oog op het selecteren van een 'gematchte donor' van regenererend weefsel.

In de context van PGD kan de vraag: 'wat te doen met bijkomende bevindingen?' meer op de voorgrond treden dan in de context van de reguliere prenatale diagnostiek. Met betrekking tot embryo's die drager zijn van een recessief erfelijke ziekte zijn drie opties mogelijk: a) de informatie negeren, b) de drager-embryo's 'uitselecteren', of c) de niet-dragers 'pre-selecteren'. Het verschillende gewicht van de problematiek bij enerzijds autosomaal - en anderzijds geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten laat wellicht ruimte voor een gedifferentieerd beleid. Wat betreft embryo's die drager zijn van autosomaal recessief erfelijke afwijkingen moet worden gekozen tussen de eerste en de derde beleids-optie. Bij dragerschap van geslachtsgebonden recessief erfelijke ziekten ligt de derde optie (pre-selectie) ongetwijfeld nog meer voor de hand dan bij het andere type dragerschap, en kan - als de aanstaande ouders insisteren - wellicht óók de tweede optie (het 'uitselecteren' van vrouwelijke draagster-embryo's) verantwoord kan zijn. De 'pros and cons' van deze optie kunnen het best worden geëvalueerd in samenhang met de te voeren discussie over PGD om 'gemengde' redenen (zie de zojuist aangestipte mogelijke verruiming van de indicaties voor PGD, met name nummer c). Wat hier ook van zij, in ieder geval moet de arts het transferbeleid met betrekking tot drager-embryo's voorafgaand aan PGD bespreken met het paar, zodat conflictsituaties zoveel mogelijk worden voorkómen.

Staat in de ethiek van de reguliere prenatale diagnostiek de autonomie van de vrouw centraal, in de context van PGD is dit maar gedeeltelijk het geval, zo illustreerde ik aan de hand van een casus van een infertiele man, behept met CBAVD, die vraagt om ICSI. Erfelijkheidsvoorlichting en (het aanbod van) -onderzoek behoren in dat geval tot de professionele standaard. Dergelijk onderzoek kan echter verschillende doelstellingen hebben: het bevorderen van geïnformeerde beslissingen door de aanstaande ouders, en/of het gebruik ten behoeve van selectie van patiënten dan wel een voorwaardelijke behandeling door de arts. Dat hier een potentiële bron van conflicten ligt, blijkt uit het feit dat ongewild kinderloze paren enerzijds en hulpverleners anderzijds gezondheidsrisico's voor het nageslacht soms heel anders afwegen. Zo zien eerstgenoemden toekomstige gentherapie vaker als oplossing voor toekomstige kinderen die 'at risk' zijn voor bijvoorbeeld HD of erfelijke tumoren.¹⁸ In 'high risk' situaties kan het verdedigbaar zijn dat artsen preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek van een of beide 'wensouders' als voorwaarde stellen voor medische hulp bij voortplanting. Afhankelijk van de uitkomst daarvan, kan het verdedigbaar zijn dat de arts, met een beroep op de belangen van het toekomstige kind,

hulp bij voortplanting weigert, ofwel slechts hulp biedt aan paren die opteren voor PGD. Om dezelfde reden is de vrijheid van aanstaande ouders om zelf consequenties te verbinden aan de uitslag van PGD geclausuleerd - artsen kunnen niet worden verplicht om afwijkende embryo's terug te plaatsen. Echter, om te voorkómen dat de verantwoordelijkheid van de arts ontaardt in een dubieus 'preventief perfectionisme', en leidt tot een disproportionele inperking van de vrije toegang tot hulp bij voortplanting (voor mensen met een indicatie), is een nadere discussie terzake van belang. Een vraag die nader ethisch onderzoek vergt is of er een morele *plicht* kan bestaan afwijkende embryo's 'uit te selecteren', en zo ja wanneer (bij welk risico?). In dit verband moet ook aan de orde komen of, zoals onlangs gesuggereerd door de Canadese juriste Le Bris, 'het algemeen belang' (verstaan als 'limited resources') een goede reden kan zijn om de beslissingsvrijheid van aanstaande ouders ten aanzien van aangedane embryo's in te perken.¹⁹

Routinematige screening op aneuploidie in het kader van IVF is, hoewel zeker niet a priori onaanvaardbaar, prematuur. De onzekerheden betreffen onder andere de effectiviteit en doelmatigheid van deze screening, de ideale 'timing' van een dergelijke screening, de veiligheid van het bioteren van poollichaampjes, de biologische betekenis van mozaïcismen, en de keuze van de te onderzoeken chromosomen. Een interessante juridische vraag is of PGS op aneuploidie (proef-)bevolkingsonderzoek is, of het valt onder de reikwijdte van de WBO. De Gezondheidsraadcommissie 'Herziening planningsbesluit IVF' sluit dit niet uit.²⁰ De commissie meent dat de parallel met genetische screening en prenatale screening opgaat als PGD zou worden toegepast bij vrouwen die vanwege hun leeftijd een verhoogde kans hebben op het krijgen van kinderen met bepaalde chromosomale afwijkingen. Of de WBO werkelijk van toepassing is, is volgens deze commissie onduidelijk. De definitie van bevolkingsonderzoek beperkt zich tot onderzoek bij *personen*. Als men PGS ziet als onderzoek bij embryo's (niet bij de vrouw) dan valt het buiten de WBO. Stel dat PGS toch geldt als bevolkingsonderzoek, dan is de tweede vraag of een vergunning vereist is. Dit is het geval als PGS op aneuploidie valt binnen de categorie screening naar aandoeningen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is. Men zou, aldus de commissie, kunnen stellen dat bij PGD wél preventie mogelijk is, omdat aangedane embryo's niet worden teruggeplaatst. Het is echter de vraag of dit te rijmen is met de opvatting van de wetgever dat een selectieve abortus niet te beschouwen is als preventie. Indien de vergunningplicht hier van toepassing zou zijn, is mijns inziens het antwoord op een derde vraag doorslaggevend, een vraag die betrekking heeft op de implicaties van artikel 7, lid 3 (van de WBO): 'een vergunning wordt slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven'. Stel dat PGS vergunningplichtig is, is er dan sprake van 'bijzondere omstandigheden', die het maken van een uitzondering op het 'bijna verbod' van bevolkingsonderzoek uit deze categorie rechtvaardigen? De discussie over de mogelijke relevantie en implicaties van de WBO is overigens niet alleen aan de orde wat betreft PGS op aneuploidie, maar óók met betrekking tot PGS op het aantal pronucleï (alom aanvaard als 'good clinical practice') en eventuele andere

vormen van PGS.

Bij de ethische beoordeling van eventuele toekomstige combinatie-testen in het kader van PGD moet men een onderscheid maken tussen brede en smalle (dat wil zeggen aan een concrete, meerledige problematiek gerelateerde) combinaties. Aan brede combinatie-PGD kleven zoveel problemen, onder andere met betrekking tot de (in)validiteit van de vereiste informed consent, dat moet worden betwijfeld of dit een aanwinst zou zijn. Reëler (in de zin van relevanter voor de kliniek) is de waarde van eventuele smalle combinatie-PGD, al kunnen ook daarbij, afhankelijk van de kenmerken waarnaar men zou (willen laten) zoeken, indringende ethische vragen rijzen. Ik wijs in dit verband nogmaals op de casus 'kinderen voor kinderen'.

In de toekomst behoort wellicht ook kiembaangetherapie tot de mogelijkheden. Deze optie speelt als het ware een dubbelrol in het ethisch debat over PGD. Toekomstige kiembaangetherapie is zowel een pseudo-rechtvaardiging van - als een pseudo-bezwaar tegen PGD. Anders gezegd: de toekomstige mogelijkheid van kiembaangetherapie is geen reden om PGD te doen, te 'verontschuldigen', of toe te laten, naar evenmin een reden het te laten, te veroordelen, of te verbieden. (Voor-)kerntransplantatie zou in de toekomst een mogelijkheid kunnen bieden voor de preventie van mitochondriële ziekten. Ik heb met betrekking tot deze kerntransplantatie verschillende mogelijke toepassingen onderscheiden, waarvan er slechts één te beschouwen is als kloneren van embryo's, namelijk het transplanteren van een of meer kernen van blastomeren. Wat betreft de morele 'pros and cons' is een nadere analyse nodig. Wat hier ook van zij, een wet die, teneinde kloneren bij de mens tegen te gaan, (voor-)kerntransplantatie in het kader van de menselijke voortplanting categorisch zou verbieden (dus inclusief de 'schijn gestalten' van kloneren), schiet haar doel voorbij.

Alles overziend is er wel wat af te dingen op het standpunt dat PGD 'in morele zin geen vragen oproept die we niet ook al zijn tegengekomen bij andere vormen van prenatale diagnostiek'.²¹ Nieuwe ethische vragen rond PGD zijn met name:

- a. Mag men het (kleine) risico nemen dat er in het achtcellig stadium nog sprake is van totipotentie, en dat de biopsie een instrumenteel gebruik van het daarmee tot ontstaan gebrachte 'duplicaat'-embryo impliceert?
- b. Wat is een verantwoorde 'genetische operationalisering' van de eigen verantwoordelijkheid van de voortplantingsarts om rekening te houden met de belangen van het toekomstige kind, of anders gezegd: wat zijn, in de context van PGD, aanvaardbare en rechtmatige inperkingen van de autonomie van de vrouw of het paar?

Overigens moet men bedenken dat een aantal ethische vragen rond prenatale diagnostiek en PGD weliswaar identiek is, maar dat de antwoorden kunnen verschillen. Ik denk hierbij vooral aan vragen in verband met de additionele selectie van embryo's op dragerschap van recessief erfelijke ziekten, en aan de problematiek van de indicaties.

Van belang is systematisch empirisch onderzoek naar de effectiviteit, risico's, kosten, en

doelmatigheid van PGD. Het is merkwaardig dat tien jaar na de introductie van PGD in de kliniek nog zo weinig 'harde cijfers' beschikbaar zijn. Dit bemoeilijkt niet alleen een adequate 'technology assessment', maar ook een geïnformeerde besluitvorming door aanstaande ouders die in aanmerking komen voor PGD. Het is te hopen dat het in 1997 opgerichte PGD-Consortium van de 'European Society for Human Reproduction and Embryology' (ESHRE) zal bijdragen aan het genereren van de nodige data.

Tot besluit van mijn beschouwing over PGD stip ik vier mogelijke ontwikkelingen aan die gericht zijn op het verhogen van *succes*kans van IVF/PGD - in de praktijk het neuralgische punt van deze techniek. Ten eerste: er is een correlatie tussen het succes van IVF-PGD en het aantal verkregen eicellen - hoe groter het aantal eicellen, hoe groter de kans dat men na PGD beschikt over tenminste twee goede embryo's, en hoe groter de 'take home baby rate'. In de praktijk komt het regelmatig voor dat er te weinig follikels tot ontwikkeling komen, waarna de behandeling wordt gestaakt. Als oplossing is onlangs voorgesteld een 'agressieve' stimulering van de eierstokken.²² Het is de vraag of dit soelaas biedt; het lijkt er op dat krachtiger stimulering bij 'poor responders' weliswaar leidt tot meer follikels en eicellen, maar niet tot significant meer embryo's.²³ Los daarvan, is agressieve stimulering van de eierstokken verantwoord? Van belang is vooral het verhoogde risico op het induceren van het ovarium hyperstimulatie-syndroom (OHSS). Men zou dit risico, aldus de onderzoekers, kunnen beperken door de transfer uit te stellen (het risico is het grootst als de vrouw in de betreffende cyclus zwanger wordt). De verkregen embryo's kunnen dan, na de biopsie, worden ingevroren tot een volgende cyclus. Echter, de kans op implantatie na een combinatie van biopsie en cryopreservatie is wellicht zeer gering. Het aangepaste stimuleringsprotocol vergt dan ook een afweging van het risico op OHSS enerzijds en de mogelijke verkleining van de kans op succes van IVF/PGD anderzijds.

Een tweede optie is vooral relevant in de context van PGD ten behoeve van sexe-selectie vanwege geslachtsgebonden ziekten. Door voorafgaand aan IVF of ICSI via 'flow sorting' 'gynogene' zaadcellen te selecteren kan men het aantal *vrouwelijke* embryo's (die voor de transfer in aanmerking komen) aanmerkelijk vergroten. Hierbij rijzen verschillende ethische vragen, om te beginnen met betrekking tot de veiligheid van deze techniek voor het nageslacht. Zijn trials al te verantwoorden, of dient eerst nog meer pre-klinisch onderzoek plaats te vinden - eventueel met menselijke embryo's - gericht op een nadere verkenning van de mogelijke risico's? Een tweede punt betreft de hoge kosten van 'flow sorting', zowel voor de aanschaf van de benodigde apparatuur (naar verluidt ongeveer f. 1000.000,-), maar ook vanwege het arbeidsintensieve karakter van de analyses. Is dit alles afwegend een verantwoorde investering?

Ten derde: volgens een hypothese van Edwards (gepresenteerd tijdens een congres in Brussel, 28 november 1998) vindt bij de mens reeds in het 8-cellig stadium differentiatie plaats. Vijf cellen zouden de aanleg vormen van extra-embryonaal weefsel, de resterende drie de aanleg van de 'inner cell mass' (waaruit zich het 'embryo proper' ontwikkelt).

Stel dat deze hypothese juist blijkt te zijn, wat zijn dan de implicaties voor PGD in het achtcellig stadium? In de praktijk bipteert men liefst twee cellen van het embryo om de betrouwbaarheid van de uitslag te vergroten. Misschien vergroot men zodoende echter tegelijk het risico dat het embryo zijn ontwikkelingspotentieel verliest. Anders gezegd: er kan een spanning bestaan tussen enerzijds het streven naar een optimale betrouwbaarheid van PGD en anderzijds het behoud van een optimale levensvatbaarheid van het onderzochte embryo. Indien dit blijkt te kloppen rijst de vraag: wat nu? Eén optie zou zijn het doorkweken van IVF-embryo's in vitro (de reeds genoemde 'verlengde embryo-kweek') tot in het blastocyste stadium, met het oog op een biopsie van enkele cellen van de trofoblast (als alternatief voor de blastomeerbiopsie). Deze methode lijkt overigens minder bruikbaar voor *chromosoomonderzoek*, omdat cellen van de trofoblast wat betreft hun chromosomale constitutie niet representatief (hoeven te) zijn voor de 'inner cell mass'.

Een laatste toekomstige optie is de toepassing van celkerntransplantatie als hulptechniek voor PGD.²⁴ Regelmatig komt het voor dat na PGD maar één of twee geschikte embryo's beschikbaar zijn voor de transfer. De kans op een kind is dan zeer gering. Amerikaanse onderzoekers hebben het idee geopperd om dit embryo te vermenigvuldigen middels celkerntransplantatie om zodoende de kans op een gezond kind te vergroten. Wat te denken van een dergelijke selectieve 'reproductive embryo cloning' (REC)? Het potentiële klinisch belang van dit type REC lijkt aanzienlijk; vanwege de aan PGD inherente selectie zal het na PGD vaker voorkomen dan bij de reguliere IVF dat men over slechts een of twee embryo's beschikt.²⁵ Het belang van REC zou verder kunnen toenemen indien men combinatie-testen verricht, bijvoorbeeld omdat er sprake is van een dubbele genetische risico-factor voor de gezondheid van het toekomstige kind - de kans op een 'geschikt' embryo wordt dan immers kleiner. (zie par. 5.2.9) Dit scenario is een reden te meer om in het debat over kloneren bij de mens ook aandacht te besteden aan de ethiek van REC. Van belang is onder andere de vraag hoe de ethiek van selectieve REC zich verhoudt tot de ethiek van niet-selectieve REC, gericht op het vergroten van de succeskans van de reguliere IVF. In beide gevallen is er sprake van het kloneren van embryo's met het oog op het vergroten van de effectiviteit van medisch-geassisteerde voortplanting. Maar misschien is een ethische 'gelijkschakeling' van beide toepassingen te kort door de bocht. Men kan zich bijvoorbeeld afvragen of de mogelijkheid een 'high quality' embryo te vermenigvuldigen het risico vergroot dat men in het kader van PGD triviale selectie-criteria gaat hanteren.

Gronden en grenzen van niet-directiviteit

Via PGD is het terrein van erfelijkheidsvoorlichting en -onderzoek betreden, het thema van deel twee van dit boek. Het eerste thema betreft de ethiek van de genetic counseling, meer in het bijzonder de ethische gronden en grenzen van de norm van de niet-directiviteit. Het thema spitst zich hier, anders dan in de voorafgaande hoofdstukken, toe op vruchtbare personen, die geen medische hulp bij voortplanting nodig hebben. Een ethische

evaluatie van (niet-) directiviteit veronderstelt conceptuele duidelijkheid. Een minimale interpretatie van de norm van niet-directiviteit is dat de hulpverlener niet zijn eigen mening mag opdringen, een maximale interpretatie is dat hij onvoorwaardelijk hulp moet bieden bij het realiseren van de 'parental goals' van de hulpvrager.

In een 'kritiek van de niet-directiviteit' dient men de vraag of directiviteit mogelijk is duidelijk te onderscheiden van de vraag of directiviteit wenselijk is. Praktische en kentheoretische problemen met betrekking tot het ideaal van de niet-directiviteit kunnen de discussie over de wenselijkheid ervan niet beslechten.

De norm van de niet-directiviteit is ontstaan in de context van de 'reproductive counseling'. Het grootste deel van het hoofdstuk betreft dan ook deze context. Als variant van niet-directief counsellen is door Arras het 'morele educatie'-model voorgesteld. Dit biedt een welkome correctie op zowel het informatie-model als het interpretatieve model van de arts-patiënt relatie. Tegelijk is echter een nadere bezinning op de mogelijke problemen van dit model van belang. In de mate dat de counselor, bewust of onbewust, een (impliciete) selectie van morele aspecten ter sprake brengt, kan er sprake zijn van verkapte directiviteit. In ieder geval vergt de implementatie van dit model dat gezondheidsethiek onderdeel is van de opleiding tot arts en counselor.

Tegenover degenen die met een beroep op het beginsel van 'niet-directiviteit' bepleiten dat de hulpverlener onvoorwaardelijke steun biedt bij het realiseren van de 'parental goals' van de cliënt, wordt verdedigd dat beroepsethische normen een toets vormen van de vraag om prenatale diagnostiek. Uit het ideaal van niet-directiviteit volgt niet: 'u vraagt, wij draaien'. De genoemde toetsen zijn overigens 'ongelijksoortig'. De eerste toets, betreffende het object van prenatale diagnostiek, in casu: onderzoek naar 'gezondheidsproblemen', is een landelijke, (min of meer) 'harde' toets. De tweede toets, betreffende het voornemen van de zwangere vrouw die vraagt om prenatale diagnostiek, is niet landelijk, maar lokaal, en in zoverre 'zacht' - het beleid verschilt per centrum. De derde toets, betreffende de 'ernst', is, als ik het goed zie, een mengvorm. Zij is enerzijds landelijk, in zoverre dat het in ieder centrum een aandachtspunt is - er wordt overal gediscussieerd over 'moeilijke gevallen'. Deze toets is anderzijds lokaal, in zoverre er verschillen in opvatting bestaan over de grens tussen 'ernstig genoeg' en 'niet ernstig genoeg', en de afweging van moeilijke gevallen per centrum kan verschillen. Voorzover het gaat om prenataal DNA-onderzoek bestaat ten aanzien van de penetrantie van DNA-mutaties - te beschouwen als deelaspect van de 'ernst' van een mutatie - een globale landelijke normering, in zoverre de Overeenkomst prenataal DNA-onderzoek beperkt tot (mitochondriële ziekten en) monogene aandoeningen.

Deze toetsen moeten zelf ook onderwerp zijn van nadere analyse en ethische discussie. Wat betreft de eerste toets rijst de vraag hoe men precies 'gezondheid' en 'gezondheidsprobleem' conceptualiseert. Bovendien: is de eerste toets vanuit ethisch oogpunt een harde regel of een uitgangspunt, waarbij, in een individueel geval, van de regel kan worden afgeweken? Denk bijvoorbeeld aan de (uitzonderlijke) situatie van een vrouw die niet

weet van wie zij in verwachting is (van haar partner of van een 'lover' ...), en, met het oog op de beslissing inzake het al dan niet uitdragen van de zwangerschap, vraagt om prenatale vaderschapsbepaling ('paternity testing'). Natuurlijk, hier was prenatale diagnostiek niet voor bedoeld - maar men kan moeilijk ontkennen dat deze vrouw zich in een ernstige noodsituatie kan bevinden. Dat heeft zij dan misschien wel aan zichzelf te wijten, maar moet hier dan gelden 'eigen schuld, dikke bult'?

Wat betreft de tweede toets heb ik verdedigd dat een 'voorwaardelijke', aan het voorneemen van de zwangere vrouw gerelateerde, toegang in zijn algemeenheid niet gerechtvaardigd is, maar dat er uitzonderingen zijn (die de regel bevestigen). Ik heb dit laatste bepleit aan de hand van de paradigmatische casus voor onbehandelbare 'late onset' ziekten: HD. Het vereiste van consistentie betekent dat deze uitzondering ook voor 'vergelijkbare' gevallen zou moeten gelden. Maar welke gevallen zijn in relevante opzichten vergelijkbaar? Een complicerende factor is dat de begrippen 'late onset' en 'onbehandelbaar' niet eenduidig zijn.

En tenslotte: de Overeenkomst biedt in beginsel geen ruimte voor prenataal DNA-onderzoek naar predisposities voor multifactoriële ziekten. Hoewel deze grens, ook vanuit moreel oogpunt, op het eerste oog in de rede ligt, kan men er toch kritische vragen bij stellen. Om te beginnen is er een conceptueel probleem met betrekking tot de definiëring van monogene versus multifactoriële aandoeningen. Dat er een grijs gebied is, kan bijvoorbeeld worden geïllustreerd aan het gegeven dat er in individuele families soms zeer penetrante genmutaties voorkomen die predisponeren voor aandoeningen die strikt genomen niet als monogeen kunnen worden beschouwd - de 'dominante varianten van multifactoriële aandoeningen'. En ten tweede (hiermee samenhangend) een moreel probleem: is prenatale diagnostiek van 'genetische vatbaarheden' voor multifactoriële ziekten *absoluut* onverantwoord? Mij lijkt dat de *grootte* van de kans dat de aanleg zich manifesteert gewicht in de schaal legt, zeker als het gaat om een *aanzienlijke* kans op een *ernstige*, onbehandelbare, ziekte die zich vaak op relatief *jonge* leeftijd manifesteert. Wat als in een individueel geval in een gezin een aanmerkelijk herhalingsrisico bestaat op de geboorte van een kind met een ernstige multifactoriële ziekte?

Bij de beoordeling van het geven van advies aan mensen met een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een aandoening of afwijking is het onderscheid tussen een gevraagd en een ongevraagd advies van belang. Het geven van advies-op-verzoek kan getuigen van goed hulpverlenerschap. De belangrijkste bezwaren tegen het geven van ongevraagd advies zijn dat dit een bedreiging kan zijn voor hun keuzevrijheid, en dat weldenkende mensen in belangrijke mate van mening kunnen verschillen over de grens tussen verantwoorde en onverantwoorde risico's voor het nageslacht. Tegen deze achtergrond dient te worden vastgehouden aan het uitgangspunt dat ongevraagde advisering ongewenst is. Een categorische afwijzing van ongevraagde advisering in de context van 'reproductive counseling' is echter moeilijk te verdedigen. Het ongevraagd geven van de eigen mening zou in twee situaties aanvaardbaar kunnen zijn. Ten eerste in extreme

risico-situaties, waarin een zeer grote kans bestaat op het krijgen van een kind met een ziekte die voor het kind langdurig, ondraaglijk lijden met zich meebrengt. Ten tweede wanneer een zwangere vrouw na prenatale diagnostiek zou overwegen een abortus te laten verrichten omdat a) de foetus een zeer lichte afwijking of goed behandelbare aandoening heeft, of b) van het ongewenste geslacht is.

Ik heb lang gearzeld over de vraag of het wel verstandig is het ideaal van de niet-directiviteit enigszins te relativiseren, omdat daar een verkeerd signaal van uit zou kunnen gaan. Zoals gezegd, bestaat het vermoeden dat een (groot) aantal artsen directiviteit als uitgangspunt hanteert. Het gevaar is niet denkbeeldig dat zij aan pleidooien voor het erkennen van mogelijke uitzonderingen op het ideaal van niet-directiviteit een rechtvaardiging denken te kunnen ontleenen voor hun eigen handelen. Dit gevaar moet echter worden bestreden door uitgangspunt en uitzondering duidelijk als zodanig te benoemen, en door restrictieve voorwaarden te verbinden aan het geven van ongevraagd advies - niet door krampachtig het bestaan van uitzonderingen te blijven ontkennen.

De mogelijkheid tot primaire en/of secundaire preventie, gericht op het behoud van de gezondheid van de foetus respectievelijk de verbetering van de prognose voor de aangedane vrucht c.q. het toekomstige kind, kan gevolgen hebben voor de taak en attitude van de arts. De rechtmatigheid van ongevraagde adviezen wat betreft primaire en secundaire preventie neemt toe naarmate de mogelijke gezondheidswinst voor het kind groter is en de belasting en risico's voor de zwangere vrouw kleiner zijn. Analooq hieraan is de legitimiteit van een directieve opstelling jegens de hulpvrager met betrekking tot het (laten) inlichten van verwanten recht evenredig aan het belang van de verwanten bij het vernemen van de betreffende informatie.

Wat is het gewicht van de norm der niet-directiviteit in de context van predictief genetisch onderzoek? Erfelijkheidsvoorlichting in verband met voorspellend genetisch onderzoek naar ziekten waarvoor preventie mogelijk is, zal meer het karakter hebben van een op 'de genetische maat' van het individu toegesneden gezondheidsvoorlichting en -opvoeding (GVO). De ethiek van dit type erfelijkheidsvoorlichting zal in belangrijke mate worden beïnvloed door de ethiek van GVO, voorzover deze althans gericht is op gedragsverandering - en dus directief is. Hiermee is overigens niet gezegd (noch impliciet erkend) dat mensen een onvoorwaardelijke 'plicht tot gezondheid' hebben, en dat hulpverleners hen deze plicht moeten inpeperen.²⁶ Een ongevraagd advies van de arts kan immers worden gezien als een (niet-verplichtende) prudentiële raad om een in onze cultuur in brede kring gewaardeerd goed - in casu gezondheid - te behouden.

Met betrekking tot voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen die zelf (nog) geen deel kunnen hebben in de besluitvorming is niet respect voor 'parental autonomy' of niet-directiviteit jegens de ouders de dominante ethische norm, maar het belang van het kind.

Rond het thema (niet-)directiviteit zijn er verschillende belangrijke vragen voor nader onderzoek. Ten eerste bepleit ik nader empirisch onderzoek naar de praktijk van de erfelijkheidsvoorlichting, met name voorzover deze wordt gegeven door huisartsen,

gynaecologen en obstetricki. Dit onderzoek is om minstens twee redenen van belang: niet alleen zijn er aanwijzingen dat de opvattingen van deze artsen ook in ons land vaak haaks staan op de 'officiële' ethiek van de erfelijkheidsvoorlichting, bovendien zal erfelijkheidsvoorlichting naar verwachting in toenemende mate door deze artsen worden gegeven. Een aspect dat bijzondere aandacht verdient is het fenomeen van de zogenaamde 'twice told tales'.²⁷ Daarmee is bedoeld dat er, afhankelijk van de 'timing' en context van de erfelijkheidsvoorlichting, verschillen bestaan in de informatie die wordt verstrekt over dezelfde ziekte: vóór of tijdens de zwangerschap, wanneer de verwekking of de geboorte van een aangedaan kind nog mogelijk is, en dit wellicht ook de 'verwachte uitkomst' is, zou er een neiging kunnen zijn om te ziekte in zijn ernstigste gedaante te schilderen (het 'worst case' scenario), terwijl na de geboorte van een kind met dezelfde ziekte een veel gunstiger beeld wordt geschetst - het 'best case' scenario. Hoe vaak komt dit voor? Wat zijn de motieven van de betreffende hulpverleners? Is dit geen voorbeeld van de gewraakte verkapte directiviteit? In hoeverre beïnvloedt deze praktijk de beslissingen van aanstaande ouders?

Een tweede thema voor nader onderzoek is (niet-)directiviteit jegens niet-competente of verminderd-competente personen. Dit thema is uiteraard verweven met het debat over sterilisatie van vrouwen met een verstandelijke handicap, maar dient daarvan toch duidelijk te worden onderscheiden.²⁸ Sterilisatie is de mogelijke uitkomst van een proces van beraad en overleg. Het gaat mij hier om deze overlegsituatie zelf. SPD-consulente W. Blanken zegt in een recent interview: 'Altijd als je met verstandelijk gehandicapten praat over het krijgen van kinderen moet je ervoor waken ze in een bepaalde richting te sturen. Ik kan me voorstellen dat er hulpverleners zijn die hun cliënten zo beïnvloeden dat ze doen wat die hulpverleners graag willen. Ik vind zelf dat je uit respect tegenover je cliënt je eigen mening altijd op de achtergrond moet houden'.²⁹ Ik neem aan dat zij hier impliciet stelling neemt tegen een directieve counseling, gericht op het ontmoedigen/ont-raden van het krijgen van kinderen. Is de norm van niet-directiviteit inderdaad onverkort van toepassing op het counsellen van niet-competente of verminderd competente personen met kinderwens?³⁰ Denk in dit verband ook aan de vraag van een verstandelijk gehandicapte vrouw om sterilisatie ongedaan te maken. Hoe ziet een adequate counseling in dit geval uit? Mag, of moet, de arts ingaan op een dergelijk verzoek? Deze problematiek is een verbijzondering van de eerder signaleerde vraag naar de mogelijke morele implicaties van de indirecte of 'voorwaarden-scheppende' betrokkenheid van de arts bij het doen ontstaan van een kind.

Voorspellen met genen: wat is 'good clinical practice'?

Predictief genetisch testen neemt waarschijnlijk in de toekomst een grote vlucht. Een groeiend aantal ziekten kan presymptomatisch worden voorspeld. Wat is in dit verband 'good clinical practice'? Hoofdstuk 7 concentreert zich bij het beantwoorden van deze vraag op de casus erfelijke borstkanker.

De opvatting dat presymptomatische DNA-diagnostiek van 'late onset' ziekten slechts aanvaardbaar is indien voor dragers gezondheidswinst mogelijk is of indien er sprake is van kinderwens, is te restrictief. Het is van belang dat voor de uiteenlopende vormen van presymptomatische DNA-diagnostiek protocollen worden ontwikkeld. Richtlijnen moeten tot op zekere hoogte 'ziekte-specifiek' zijn. Er is behoefte aan 'moreel maatwerk'. Zolang de risico's en voordelen van predictief genetisch onderzoek onzeker zijn, dient dit onderzoek plaats te vinden in het kader van een researchprogramma, zodat een systematische evaluatie mogelijk is. Richtlijnen voor predictief DNA-onderzoek hebben noodzakelijk een voorlopig karakter. Een regelmatige evaluatie in het licht van de opgedane ervaring en van nieuwe medisch-technische ontwikkelingen is cruciaal.

Het gebruikte protocol heeft de structuur van een vierluik. De eerste rubriek betreft de in- en uitsluitingscriteria. De hulpgever moet nagaan of het verzoek om de test vrijwillig is en of de kandidaat voor de test competent is. In geval van tijdelijke incompetentie (of tijdelijk verminderde competentie) verdient uitstel van de test aanbeveling. Is er sprake van permanente incompetentie, zoals in geval van een ernstige verstandelijke handicap, dan kunnen wettelijke vertegenwoordigers plaatsvervangend beslissen, en kan predictief testen in een individueel geval met een beroep op het gezondheidsbelang van de betrokkene verantwoord zijn. De bevoegdheid van ouders tot het geven van plaatsvervangende toestemming voor predictief genetisch onderzoek bij hun kind, dat nog niet zelf kan (mee) beslissen, wordt begrensd door 'het beste belang van het kind'.

Bij de toegang tot predictief testen op 'late onset' ziekten met een slechte prognose kan zich een conflict van plichten voordoen wanneer de uitslag van de test tevens informatief is voor een verwant die niet wil weten. Een eenduidige richtlijn terzake doet geen recht aan het delicate karakter van de te maken afweging. Naarmate de mogelijkheden van dragers tot primaire en/of secundaire preventie toenemen, wordt in dergelijke conflictsituaties het relatieve gewicht van het recht van verwanten om niet te weten kleiner.

De tweede rubriek van het vierluik betreft de eisen ten aanzien van de voorbereiding op de test. Adequate pre-test counseling is van groot belang. Het draagt bij aan een afgewogen besluitvorming van mensen die psychisch minder sterk in de schoenen staan en een eventuele ongunstige uitslag van voorspellend onderzoek moeilijker zouden kunnen verwerken. Bij de overgang van voorspellend onderzoek van pilot studies ('research') naar de alledaagse praktijk ('service') dient adequate pre-test counseling te zijn gewaarborgd. 'Informed consent' is geen sinecure. Gezien de complexiteit van de besluitvorming kan 'informed consent' het best worden gezien als een ('multistep') proces.

Deel drie van het protocol betreft het mededelen van de uitslag. Voor het inlichten van de huisarts (of andere betrokken artsen) over de uitslag van predictief genetisch onderzoek is het 'geen bezwaar'-systeem aanvaardbaar. Met betrekking tot 'late onset' ziekten met een slechte prognose wordt waarschijnlijk niet voldaan aan de voorwaarden waaronder het doorbreken van het beroepsgeheim met een beroep op het belang van verwanten aanvaardbaar kan zijn.

Het laatste, vierde, deel van het protocol betreft de post-test counseling, interventies, en de evaluatie. Adequate, evenwichtige, informatie over eventuele mogelijkheden tot primaire en/of secundaire preventie is een *conditio sine qua non* voor een goede begeleiding van dragers. Bij een eventuele 'reinforcement' in het kader van de evaluatie van experimentele vormen van preventie dient men de grens tussen welgemeende adviezen en een ongerechtvaardigde 'gezondheidsdrang' nauwlettend te bewaken.

Uitgangspunt bij het opstellen van het protocol was dat ethische richtlijnen voor predictief genetisch onderzoek tot op zekere hoogte 'ziekte-specifiek' moeten zijn, dat moreel maatwerk nodig is. Terugblikkend rijst de vraag: waar zitten dan de verschillen? Welke richtlijnen zijn 'variabel'? Ik denk vooral aan de volgende punten:

- wat betreft mensen met een verstandelijke handicap kan vermoedelijk alleen dan een variabele competentie-standaard worden gebruikt als het voorspellend onderzoek een duidelijk medisch belang van de betrokkenen dient;
- of predictief genetisch testen van (jeugdige) kinderen verantwoord is hangt met name af van de vraag of men dragers iets te bieden heeft in termen van preventie of behandeling, en van de beginleeftijd van de betreffende ziekte (zie verder hoofdstuk 8);
- in conflictsituaties is het gewicht van het recht van een bloedverwant om niet te weten wat de eigen genetische status is in belangrijke mate afhankelijk van de prognose voor dragers; het recht weegt minder zwaar naarmate de mogelijkheden van dragers tot primaire en/of secundaire preventie toenemen;
- naarmate aan het ondergaan van de test meer risico's kleven is het belangrijker informed consent te zien als een 'multistep' proces;
- in conflictsituaties is het gewicht van het beroepsgeheim zwaarder naarmate de prognose voor verwanten 'at risk' somberder is;
- het gewicht van de norm der niet-directiviteit in de begeleiding van dragers bij het maken van een keuze uit eventuele preventieve opties is afhankelijk van de (bewezen) preventieve waarde en de belasting van deze opties.

Hoofdstuk 7 besluit met een voorlopige afwijzing van bevolkingsonderzoek op dragerschap van mutaties in borstkankergenen, en met een pleidooi voor integrale educatie. Dit laatste is ook van belang voor onderzoekers die zich bezig houden met wetenschappelijk onderzoek naar zogenaamde 'kandidaat'-genen bij leden van aangedane families.³¹ Ik raak hiermee aan een eerste punt voor nader ethisch onderzoek. De schaarse publicaties over de ethiek van genetische research concentreren zich sterk op de mogelijke risico's van *deelname* aan deze research en veronachtzamen een (zowel chronologisch als inhoudelijk) preliminair moreel probleem: de *rekrutering* van participanten onder de verwanten van de index persoon.³² Dit probleem is vooral relevant in de context van genetische research naar onbehandelbare 'late onset' ziekten. Omdat het een verwaarloosd probleem is, sta ik er iets langer bij stil. Het sleutelprincipe van wetenschappelijk onderzoek met mensen, namelijk dat aandacht voor de belangen van de deelnemers altijd

voorrang verdient boven de belangen van wetenschap en samenleving, is uiteraard ook van toepassing op verwanten die worden benaderd voor deelname in genetische research. Kan de rekrutering van verwanten worden gerechtvaardigd in het licht van dit beginsel? Een bevestigend antwoord is slechts mogelijk indien de mogelijke voordelen van deelname groter zijn dan de mogelijke risico's. Wat dit laatste betreft wijs ik op het volgende: In veel gevallen vermoeden de verwanten niet dat de ziekte waaraan de index persoon lijdt erfelijk kan zijn, en dat zij zelf een verhoogd risico hebben op het krijgen van de ziekte. Als zij dit wel vermoeden, onderschatten zij regelmatig de grootte van het eigen risico. Tegen deze achtergrond kan het verzoek aan verwanten om deel te nemen in genetische research de ongevraagde boodschap inhouden dat zij (en hun kinderen) een (sterk) verhoogd risico hebben op dragerschap van ziekmakende genen. Deze boodschap is te meer belastend als de betreffende ziekte onbehandelbaar is, en effectieve methoden tot preventie ontbreken.

De psychosociale risico's betreffende de rekrutering van mogelijke deelnemers verdienen gepaste aandacht in de 'risk-benefit' analyse van dit type research. Deze risico's zijn wellicht moreel aanvaardbaar als de mogelijke voordelen van deelname zwaarder wegen. Men mag echter niet bij voorbaat aannemen dat dit het geval is. Veelgenoemde voordelen zijn onder andere dat deze research predictief genetisch testen mogelijk maakt, dat het in staat stelt tot een betere voorbereiding op de toekomst (met name gezins- en carrièreplanning), en dat research uiteindelijk leidt tot preventie en betere behandeling van de ziekte. Men moet zich echter realiseren dat deze voordelen onzeker zijn, om niet te zeggen speculatief, en waarschijnlijk niet imminent. Zo wordt de tijd die nodig is voor de ontwikkeling van therapeutische behandelingen voor dementieën eerder geschat op enkele decennia, dan op enkele jaren.³³ Bovendien zal de wetenschap van verwanten dat zij een verhoogd risico hebben in veel gevallen geen positieve bijdrage leveren aan hun geïnformeerde besluitvorming inzake de voortplanting. Immers, een aantal verwanten zal hun gezin reeds voltooid hebben, terwijl andere verwanten de betreffende risico's wellicht niet relevant achten voor toekomstige voortplantingskeuzen. Tenslotte leert de ervaring met presymptomatische diagnostiek van HD dat slechts een minderheid van de mensen 'at risk' vraagt om predictief testen op de aanleg voor laat in het leven optredende, onbehandelbare ziekten. Tegen deze achtergrond is het rekruteren van mogelijk nietsvermoedende verwanten voor deelname aan genetische research naar onbehandelbare 'late onset' ziekten moeilijker te rechtvaardigen dan veelal wordt aangenomen. In ieder geval verdient dit preliminaire probleem een prominente plaats op de agenda voor onderzoek naar de ethiek van dergelijke research.

Er zijn uiteraard ook andere thema's voor nader ethisch onderzoek. Denk bijvoorbeeld aan de vraag of er uitzonderingen mogelijk zijn op het vereiste van deelname aan pre-test counseling. Wat te doen als iemand om hem moverende redenen afstand doet van zijn 'recht op counseling'?³⁴ Kan dit onder omstandigheden worden geaccepteerd (en zo ja, waarom, en onder welke voorwaarden), of zou dat in strijd zijn met de zorgvuldigheid?

Een omvangrijk probleemcomplex is natuurlijk de ethiek van predictief genetisch onderzoek bij kinderen. Dit komt in hoofdstuk acht aan de orde. En 'last, but not least' vergt 'multiplex testing' (MPT) een ethische analyse. Ik kom hier aan het slot van dit hoofdstuk op terug.

Wat betreft voorspellend onderzoek naar later in het leven optredende ziekten is ook empirisch onderzoek nodig. Ik noem slechts twee onderwerpen. Ten eerste: Empirisch onderzoek naar de uitkomst van conflictsituaties kan van belang zijn deze beter te begrijpen en te hanteren. Wat als in een individueel geval het recht van iemand om niet te weten wat zijn genetische status is - bijvoorbeeld wat betreft dragerschap van de ziekte van Huntington - volgens de counselor moet wijken voor het recht van iemand om wel te weten - of andersom? Wat zijn in de praktijk de gevolgen? Wat zijn de risico's van de verschillende opties? En ten tweede: hoe is te verklaren dat draagsters van een mutatie in BRCA die in centrum A zijn gecounseld veel vaker besluiten tot preventieve mastectomie dan draagsters die gecounseld zijn in centrum B?

Predictief genetisch onderzoek en het belang van het kind

Ten aanzien van het predictief genetisch testen van kinderen is een gedifferentieerde stellingname nodig. Moreel relevante variabelen zijn, behalve de (in)competentie van de betreffende minderjarige, met name de leeftijd waarop de betreffende ziekte zich manifesteert, en het al dan niet beschikbaar zijn van mogelijkheden tot preventie en/of behandeling. Wat betreft predictief testen heb ik vier categorieën onderscheiden.

Predictief genetisch onderzoek bij het (wilsonbekwame) kind (op verzoek van de ouders) naar laat in het leven optredende ziekten, waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is (de *eerste* categorie), is niet verantwoord. Dit stelt ook morele grenzen aan het streven om door middel van empirisch onderzoek meer duidelijkheid te verkrijgen over de effecten van predictief testen in deze categorie - in het licht van de mogelijk disproportionele verhouding van de voor- en nadelen van dergelijke testen voor het kind is 'empiricism' 'second best'. Ook de richtlijnen van de Vereniging voor Gezondheidsrecht voor erfelijkheidsonderzoek bieden onvoldoende bescherming van de belangen van het kind en van diens recht om 'niet te weten'.³⁵

Als een 'geëmancipeerde minderjarige' zelf om dergelijke testen vraagt, dient dit niet a priori te worden afgewezen. Bij de beoordeling van de competentie dient men een variabele competentie-standaard te gebruiken: naarmate de psychosociale risico's van de predictieve test toenemen, moet men hogere eisen stellen aan de competentie.

De *tweede* categorie betreft ziekten waarvoor preventie of behandeling mogelijk is. Hier geldt dat niet zozeer het verrichten van het onderzoek, als het niet-verrichten ervan een morele rechtvaardiging behoeft. Hoewel het 'overrulen' van een eventuele weigering door ouders van de toestemming mogelijk aanvaardbaar kan zijn, is terughoudend aangewezen. Een belangrijk aandachtspunt is de 'timing' van het onderzoek. Bij de te maken afweging zijn vooral het bevorderen van de zelfbeschikking van het kind en het maximaliseren van

de kansen op preventie van belang.

Wat betreft de *derde* categorie: predictief genetisch onderzoek naar ziekten die op de kinderleeftijd optreden waarvoor geen mogelijkheden tot preventie of behandeling bestaan, is een gedifferentieerde stellingname aangewezen. Het standpunt dat dergelijk onderzoek per se ethisch onverantwoord is, is al te rigide, de opvatting dat dergelijk onderzoek 'moreel neutraal' is, onzorgvuldig. Onder bepaalde voorwaarden kan dergelijk onderzoek niet-medische voordelen hebben (voor ouders en/of kind) en verantwoord zijn. Ten aanzien van de subcategorie van (onbehandelbare) ziekten met een variabele beginleeftijd - die zich meestal manifesteren op de kinderleeftijd, maar soms later - is grotere terughoudendheid op zijn plaats.

En tenslotte: predictief genetisch onderzoek naar ziekten waarvoor wellicht preventie of behandeling mogelijk is. Voorspellend onderzoek dient in dit geval bij voorkeur plaats te vinden in het kader van een researchprogramma. Ook de psychosociale aspecten moeten in de evaluatie worden betrokken. Voorwaarde is onder andere dat is voldaan aan het proportionaliteitsbeginsel.

Vervolgens belichte ik ethische aspecten van genetische *screening* van kinderen. De richtlijnen van onder andere de commissie 'Genetische Screening' van de Gezondheidsraad zijn onvoldoende afgestemd op neonatale screening op behandelbare ziekten. Met name het vereiste dat de hulpverlener zich niet-directief moet opstellen is in dit verband niet van toepassing. De (vermeende) internationale trend in de richting van verplichte deelname aan neonatale screening op behandelbare ziekten verdient echter, zo betoogde ik, geen navolging. Het is overigens merkwaardig dat de hoge kosten verbonden aan het dieet voor PKU in ons land veelal slechts zeer gedeeltelijk worden vergoed. (Minstens even merkwaardig is dat dit in het maatschappelijk debat tot nog toe zo weinig aandacht heeft gekregen.) Dit betekent in de praktijk een grote aanslag (oplopend tot duizenden guldens per jaar) op het budget van mensen met een modaal inkomen. Dit lijkt mij evident onrechtvaardig.

Wat betreft genetische screening van kinderen vergen (minstens) twee nieuwe categorieën een ethische analyse: neonatale screening op onbehandelbare ziekten, en screening op afwijkingen die predisponeren voor een multifactoriële ziekte. Een verbod-bij-voorbaat van neonatale screening op onbehandelbare, zeer vroeg in het leven optredende ziekten, is aanvechtbaar. Aanbeveling van neonatale DMD-screening is echter vooralsnog prematuur. Onder andere enkele 'informed consent-issues', en de mogelijke schending van het recht 'om niet te weten' van jongens die de spierziekte van Becker onder de leden hebben, vragen om nadere aandacht. Preconceptionele screening van vrouwen op dragerschap van DMD zou vanuit ethisch oogpunt in theorie belangrijke voordelen hebben vergeleken met neonatale DMD-screening. DMD 'carrier' screening is echter, minstens voorlopig, in de praktijk geen bruikbaar alternatief. Zoals gezegd, is DMD slechts één kandidaat voor neonatale screening op onbehandelbare ziekten. Een ander voorbeeld is het fragiele X syndroom.³⁶ Voor deze aandoening geldt, anders dan voor DMD, dat 'carrier' screening

onder (jong-)volwassen vrouwen een bruikbaar alternatief zou kunnen zijn, hetzij preconceptioneel, hetzij tijdens de zwangerschap. Tegen deze achtergrond is een comparatieve ethische analyse vereist van de alternatieve screeningsstrategieën.

Genetische screening van kinderen op erfelijke vatbaarheden voor multifactoriële ziekten kan verantwoord zijn, indien het voldoet aan de geldende criteria voor genetisch bevolkingsonderzoek. De verwachting is dat dit, indien ooit, slechts zelden het geval zal zijn.

Indien een dergelijke screening schoolgaande kinderen als doelgroep heeft, kan screening via de school praktische voordelen hebben. Deze moeten echter worden afgewogen tegen potentiële risico's, met name voor de vrijwilligheid van deelname, en de vertrouwelijkheid van de testuitslagen.

Screening op AAT-deficiëntie, een afwijking die predisponeert voor (onder andere) longemfyseem, is voorbarig. Vanwege het risico dat kinderen die niet behept blijken met deze deficiëntie ten onrechte gaan denken dat zij veilig kunnen roken, is het goed denkbaar dat een dergelijke screening contra-productief zou zijn. Overigens is het een goede zaak dat anti-rook-campagnes geleidelijk meer aandacht krijgen voor de schadelijke effecten van roken door ouders voor kinderen. De betreffende risico's rechtvaardigen een ontmoediging van roken door ouders, geen verbod van roken in de thuissituatie.

Ook hier enkele thema's voor nader onderzoek. Ik heb al opgemerkt dat predictief testen bij voorkeur dient plaats te vinden in een research project. Dit moet ook de psychosociale effecten voor de betreffende kinderen onderzoeken. Komt het voor dat 'geëmancipeerde minderjarigen' vragen om presymptomatische diagnostiek van onbehandelbare 'late onset' ziekten? Zo ja, hoe vaak, en wat zijn de redenen? Hoe gaan hulpverleners om met dergelijke verzoeken, en waarom? Een algemener punt voor empirisch onderzoek betreft de mate van 'compliance' van mensen die een erfelijke aanleg hebben voor een bepaalde ziekte. Een Canadese commissie is ronduit sceptisch: 'Experience shows that rates of compliance with medical treatment regimes are often quite low, even when people are already actually ill. In the case of susceptibility genes, where an illness is not yet present to serve as a motivating factor, compliance rates are likely to be lower still'.³⁷ Ook de geneticus Clarke waarschuwt voor al te hoge verwachtingen.³⁸ Tegelijk wijs ik er nogmaals op dat verschillende studies aantonen dat jongeren bij wie vroeger AAT-deficiëntie is aangetoond veel minder vaak roken dan andere jongeren. Dit suggereert een goede 'compliance' - en is een reden te meer onderzoek te doen naar factoren die de mate van compliantie door personen met genetische 'gevoeligheden' beïnvloeden.

Natuurlijk zijn er ook legio onderwerpen voor nader *ethisch* onderzoek rond voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen. Ik heb, in een eerste poging greep te krijgen op de materie, vier categorieën onderscheiden. Waarschijnlijk is een verdere differentiatie nodig, een uitbreiding van (in moreel opzicht te onderscheiden) categorieën. Zo heb ik wat betreft onbehandelbare ziekten een onderscheid gemaakt tussen twee categorieën, namelijk 'late' - en 'early onset'. Ook met betrekking tot behandelbare ziekten zou het van belang kunnen zijn een dergelijk onderscheid te maken. In mijn schema beperk ik mij

tot behandelbare ziekten van de kinderleeftijd. Maar wat te denken van een verzoek van ouders hun kind 'at risk' voorspellend te testen op de aanleg voor (iets) *later* in het leven optredende behandelbare ziekten, zoals FAP? En wat als een preventieve borstamputatie een effectief middel blijkt tegen het krijgen van erfelijke borstkanker? Mogen ouders dan hun zesjarig dochtertje 'at risk' laten testen op dragerschap? Wat is in dit verband de morele relevantie van het percentage volwassenen 'at risk' dat besluit zich te laten testen? Is het honoreren van het verzoek van de ouders minder problematisch als blijkt dat de meeste risicodragers zich te zijner tijd toch laten testen? Wat betreft de categorie behandelbare ziekten van de kinderleeftijd is nader onderzoek nodig naar de vraag of, en zo ja, onder welke voorwaarden, een eventuele weigering door de ouders van toestemming voor predictief genetisch onderzoek kan worden gepasseerd. En tenslotte: op macro-niveau speelt de vraag naar prioriteiten binnen de gezondheidszorg in relatie tot erfelijkheidsonderzoek, en met name in relatie tot eventuele toekomstige programma's voor 'susceptibility' screening. Is het verantwoord grote bedragen te investeren in dergelijke screeningsprogramma's indien met een 'simpele' GVO van de *totale* populatie wellicht méér gezondheidswinst kan worden geboekt?

In de toekomst zullen de technische mogelijkheden tot predictief testen van kinderen sterk toenemen. Ik stip hier enkele mogelijke toepassingen aan die nader ethisch onderzoek vergen. Ten eerste: voorspellend genetisch onderzoek naar *psychiatrische* ziekten, zoals schizofrenie.³⁹ De Britse geneticus Clarke waarschuwt dat de psychosociale risico's van 'susceptibility testing' voor het kind vooral aan de orde zijn als het gaat om deze categorie aandoeningen. Experts denken dat kinderen met de aanleg voor schizofrenie wellicht extra gevoelig zijn voor emotionele stress: 'The suggestion that a knowledge of susceptibility could be helpful through permitting the vulnerable individuals to modify their lifestyle assumes that environmental stresses could be avoided, but ignores the fact that such information could itself be a powerful stressor'.⁴⁰ Met andere woorden: voorwetenschap omtrent dragerschap van de predispositie zou wel eens een 'self-fulfilling prophecy' kunnen zijn.

Een tweede toepassing die noopt tot een nadere discussie is predictief genetisch testen in het kader van de sportgeneeskunde. In de vakliteratuur worden reeds diverse voorbeelden genoemd. Denk bijvoorbeeld aan het predictief testen van kinderen op familiale hypertrofische cardiomyopathie (FHC), met de bedoeling kinderen 'at risk' te beschermen tegen de risico's van grote lichamelijke inspanning, met name 'sudden death'. De opvatting van Roberts, een Amerikaanse expert met betrekking tot de genetica van deze aandoening, laat aan duidelijkheid niets te wensen over: 'The role of genetic testing in FHCM ... as a screening tool in the young athlete at the school-age level is self-evident'.⁴¹ Een tweede, vooralsnog speculatiever, voorbeeld is voorspellend onderzoek van jeugdige bokkers op het allel 'Apolipoprotein E (APOE) ϵ 4'. Deze mutatie is mogelijk geassocieerd met 'chronic traumatic brain injury' (CTBI, ook wel genoemd: dementia pugilistica) in 'high-exposure boxing'. Dragerschap van dit allel zou een bokser dus wellicht predisponeren

voor CTBI.⁴² Hetzelfde zou, zo stellen de onderzoekers, kunnen gelden voor beoefenaars van andere 'contactsporten', zoals voetbal, rugby, en ijshockey. De auteurs benadrukken dat het gaat om een hypothese die vraagt om nader onderzoek. Een recent rapport van een Amerikaanse werkgroep stelt in dit verband (enigszins cryptisch): 'If these findings are confirmed, policies regarding susceptibility testing of children and adolescents (for example, those participating in contact sports) will need careful review'.⁴³

Het eventuele gebruik van voorspellende testen in het kader van de sport (-geneeskunde) roept een cluster van ethische vragen op, onder andere: wat zijn de verantwoordelijkheden van de diverse betrokkenen, onder andere de jeugdige atleet zelf, de ouders, trainers/sportleraren, artsen en, eventueel, de samenleving? Wat zijn de potentiële conflicten? De introductie van predictief genetisch onderzoek kan verstrekkende gevolgen hebben, zowel voor het individu, als voor de toekomstige organisatie en regulering van sport. Wat betreft het risico van APOE-testen voor de individuele sporter valt om te beginnen te denken aan het feit dat dragerschap van een APOEε4 allel predisponeert voor de 'late onset' vorm van de ziekte van Alzheimer (AD) - of de drager nu bokst of niet. Zelfs als de drager besluit tot een gezonde leefstijl, en afziet van boksen, heeft hij nog steeds een verhoogd risico op AD. Dit is vanwege het ontbreken van effectieve preventieve en therapeutische opties potentieel zeer belastende informatie. Wie beslist trouwens over wat er gebeurt als een kandidaat-sporter een predispositie draagt? Gaat het alleen om het bevorderen van een weloverwogen keuze door het betreffende individu, of kan de toegang tot bepaalde sporten 'op medisch advies' worden geblokkeerd? Toegepast op de casus 'boksen': 'The presence of an APOE-ε4 allele ... would not necessarily preclude a boxer from participation but could be an indication to minimize or more strictly limit exposure to the sport ...'.⁴⁴ Wordt hier niet in feite in bedekte termen gezegd dat een drager van het genoemde allel (indien de hypothese wordt bevestigd) riskeert dat hij een prof-carrière wel kan vergeten? De implicaties van predictief testen in de sportgeneeskunde zijn mogelijk nog verstrekkender. Het is geenszins denkbeeldig dat dergelijke testen verplicht onderdeel worden van de medische keuring die sporters vaak toch al moeten ondergaan om in aanmerking te komen voor een proflicentie. In dat geval zou er sprake zijn van een 'coercive offer', gerechtvaardigd met een beroep op het belang van de betreffende sporter. *Stel* dat een dergelijk paternalisme gerechtvaardigd zou zijn, kan dit dan een rechtvaardiging bieden voor een verplichting tot het ondergaan van predictieve testen die, zoals onderzoek op dragerschap van het APOE allel, zélf een ernstig risico inhouden voor het welbevinden van de betrokkene, ook als hij 'veilig sport' (of om gezondheidsredenen met sporten stopt)? Vergelijkbare vragen rijzen met betrekking tot predictief testen op FHC. Wat daar ook van zij, de opvatting van Roberts, dat dergelijke testen als vanzelfsprekend routinematig moeten worden aangeboden aan jeugdige (amateur-)sporters (krachtens de Wbo te beschouwen als bevolkingsonderzoek), is gevaarlijk naïef.

Relevant is ook de vraag of voorspellend testen van aspirant-boksers op de predispositie voor dementia pugilistica geen (dubieuze vorm van) geneticalisering is. Een te overwegen alternatief voor predictief testen, en voor het uitsluiten van dragers van de predispositie, zou zijn een nadere discussie over de ethiek van boksen. Dit hoeft geenszins te leiden tot een verbod van de bokssport, zoals bepleit door de British Medical Association.⁴⁵ De Britse ethicus Gillon verdedigt dat de huidige beoefening van de bokssport ongewenste aspecten bevat die zelfs niet getolereerd kunnen worden als de betrokken volwassenen daar vrijwillig in toestemmen.⁴⁶ Eén van zijn argumenten is ontleend aan de gangbare ethiek van boksen, inhoudend dat bepaalde soorten stoten ongeoorloofd zijn, met name stoten onder de gordel. De vermoedelijke ratio daarvan is dat deze stoten te gevaarlijk zijn, of anderszins verwerpelijk. Maar, zo betoogt Gillon, 'if punches at the balls are too damaging and/or otherwise repellent to be tolerated by boxing itself how can the sport tolerate punches to the brain? The logic of foul if below the belt seems to apply at least as strongly to above the shoulders'.

Een laatste opmerking met betrekking tot voorspellend genetisch testen van kinderen. Tot nog toe ben ik er van uit gegaan dat overleg over en toepassing van predictief testen bij kinderen plaats vindt in het kader van de arts-patiënt relatie. Dit tot nog toe vanzelfsprekende gegeven wordt aan het wankelen gebracht door de introductie van vrij verkrijgbare 'do it yourself'-testen. Onder andere in Engeland is inmiddels een postorderbedrijf actief op 'de markt van genen en geluk': belangstellenden kunnen een CF-test bestellen en zichzelf op CF-dragerschap testen. Hetzelfde is mogelijk wat betreft *predictief-genetische* testen. De normatieve discussie over deze ontwikkeling staat nog in de kinderschoenen.⁴⁷ Belangrijkste voordeel is de keuzeruimte voor het individu, de vrijheid van het 'kunnen weten', onafhankelijk van het oordeel van de hulpverleners. Aan deze ontwikkeling kleven echter ook aanzienlijke risico's. Zo noemt een recent advies van de Gezondheidsraad met name het risico van het ontbreken van een adequate 'pre-test' counseling, de onjuiste interpretatie van testuitslagen door leken, en het ontbreken van de mogelijkheid een goede 'follow up' te garanderen.⁴⁸ Het valt op dat het normatieve debat over 'doe het zelf'-testen grotendeels beperkt is tot de vraag of het aanvaardbaar, of zelfs wenselijk, is de vrije verkrijgbaarheid daarvan aan banden te leggen *ter bescherming van de consument*. Het debat is zo een verbijzondering van de discussie over paternalisme en anti-paternalisme. Dit impliceert mijns inziens een onwenselijke probleemreductie. Een punt dat in de discussie niet mag ontbreken is dat een vrije verkrijgbaarheid van zelftests weinig of geen garanties biedt (kán bieden) voor een zorgvuldige afweging van de voors en tegens van predictief genetisch onderzoek bij *kinderen*, en voor de naleving van richtlijnen terzake. Natuurlijk, men zou kunnen bepalen dat dergelijke testen, indien zij al beschikbaar komen voor 'thuisgebruik', niet aan minderjarigen mogen worden verkocht. Deze beveiliging is echter bepaald niet waterdicht; ouders zouden naar eigen believen (overigens waarschijnlijk met de beste bedoelingen) testen voor hun kinderen kunnen kopen - en

natuurlijk aan de verkoper vertellen dat het 'voor eigen gebruik' is. Het gevaar is dan ook groot dat fundamentele belangen en rechten van het kind op de gentest-markt in het gedrang komen. Dit risico vormt een krachtig argument voor regulering: de vergroting van de 'vrijheid van het kunnen weten' van volwassenen mag niet worden betaald met een - wellicht grootschalige - inbreuk op het recht om niet te weten van kinderen. De haalbaarheid van adequate regulering terzake, ook in Europees verband, vraagt nader onderzoek.

Ik besluit met een pleidooi voor een tijdige ethische bezinning op 'multiplex testing' (MPT) - zonder twijfel de meest ingrijpende toekomstige ontwikkeling wat betreft genetische diagnostiek.⁴⁹ Wat precies de implicaties zullen zijn van deze revolutionaire technologie voor gezondheidszorg en samenleving is nog niet te voorzien. Hetzelfde geldt voor de ethische vragen bij en problemen van MPT. Ik plaats hier slechts enkele kanttekeningen, primair met de bedoeling de noodzaak van ethisch onderzoek te illustreren. Wellicht vinden sommigen dit niet opportuun, omdat MPT momenteel nog niet of nauwelijks aan de orde is. Het is echter van belang om op toekomstige ontwikkelingen en de daarmee verweven problemen te anticiperen; alleen zo is een *preventieve* ethiek mogelijk, die in staat stelt om problemen te voorkómen of in ieder geval beter te hantieren.

Volgens de Amerikaanse geneticus Weber wordt 'whole genome polymorphism screening' waarschijnlijk een substantieel deel van de alledaagse preventieve gezondheidszorg. De reden voor het verrichten van combinatie-testen is volgens hem primair economisch: 'single gene tests' zijn in het algemeen duur - 'the costs of testing numbers of genes individually will be prohibitive'.⁵⁰ De grootste uitdaging voor genetici is, aldus Weber, het ontwikkelen van methoden 'for screening the genomes of large numbers of people to obtain the greatest amount of information at the lowest possible cost'.⁵¹ Al is het scenario van het grootschalig in kaart brengen van 'complete genenplaatjes' wellicht speculatief, we kunnen (met bijvoorbeeld een commissie van het Amerikaanse Institute of Medicine) gevoeglijk aannemen dat de mogelijkheden tot genetisch testen exponentieel zullen toenemen - en dat de techniek van MPT/DNA-chiptechnologie voor de deur staat.⁵² Ter bepaling van de gedachten stip ik enkele denkbare toepassingen van MPT aan, bij achtereenvolgens volwassenen, kinderen, en in de context van prenataal onderzoek.

Om te beginnen MPT bij volwassenen. Ik beperk mij tot *preconceptioneel* testen op dragerschap van erfelijke afwijkingen, gericht op het bevorderen van een geïnformeerde beslissing inzake de voortplanting. Onderzoek op dragerschap van recessief erfelijke ziekten was tot voor kort altijd beperkt tot één enkele aandoening, bijvoorbeeld cystische fibrose (CF). On-langs is in het buitenland een trial verricht voor screening op dragerschap van drie ziekten tegelijk ('triple disease screening').⁵³ De combinatie was beperkt tot dragerschap van *recessief* erfelijke ziekten (waar de aanstaande ouders zelf geen last

van hebben of krijgen). Het is echter denkbaar dat in het kader van MPT óók onderzoek wordt verricht op dragerschap van autosomaal dominant erfelijke ziekten en/of dragerschap van predisposities voor multifactoriële ziekten. Deze optie wordt al in de literatuur bepleit. Een voorbeeld betreft de context van medische hulp bij voortplanting aan onvruchtbare personen - waarmee nog eens de link tussen ART en klinische genetica duidelijk wordt. De artsen Gullick en Handyside opperden het idee om alle infertiele wensouders die opteren voor IVF of ICSI te screenen op dragerschap van relatief veel voorkomende gendefecten, zoals mutaties in de borstkanker-genen BRCA 1 en -2. Aan dragers zou de arts vervolgens PGD kunnen aanbieden.⁵⁴ In dezelfde lijn redenerend kan men onvruchtbare wensouders routinematig een screeningstest aanbieden op dragerschap van vaker voorkomende recessief erfelijke ziekten, zoals cystische fibrose (CF). Dit is in enkele IVF-klinieken in bijvoorbeeld de VS en België al praktijk, terwijl de Britse 'Human Fertilisation and Embryology Authority' (HFEA) onlangs liet weten dat zij een dergelijk aanbod aanmoedigt.⁵⁵

Beide voorstellen (en praktijken) roepen *ieder op zich* al belangrijke vragen op. Het gaat in beide gevallen om (in ons land vergunningplichtig) genetisch bevolkingsonderzoek onder in-/subfertiele paren. Bevolkingsonderzoek op dragerschap van borstkankergenen (BRCA 1, -2, etcetera) is, zo heb ik betoogd, om allerlei redenen prematuur (zie hoofdstuk 7). CF 'carrier' screening onder infertiele wensouders ligt wellicht voor de hand in Engeland en de VS, waar al langere tijd (op kleinere schaal) screening op CF-dragerschap plaats vindt, maar kan slechts worden gesteund indien CF-'carrier' screening alles afwegend aanvaardbaar is.⁵⁶ Van belang voor een debat over MPT is dat Gullick en Handyside, en wellicht ook de HFEA, hun eigen voorstel zien als een voorbeeld dat 'uitbreiding verdient'.⁵⁷ Biedt men zo niet in principe een vrijbrief voor het routinematig aanbieden van *brede* combinatie-testen aan infertiele wensouders?

Een ander voorbeeld, eveneens op het raakvlak van medische hulp bij voortplanting en klinische genetica, is MPT bij donoren van gameten. Zoals gezegd behoort het tot de professionele standaard gameetdonoren te testen op HIV. Steeds vaker wordt in het buitenland bepleit gameetdonoren routinematig genetisch te testen, met name op dragerschap van CF.⁵⁸ Dit lijkt slechts het begin van een omvattender screening. Zo acht de HFEA onderzoek van de donor op (dragschap van) andere ziekten 'appropriate' als er een geschikte test is, en men zo het doorgeven van een ernstige ziekte kan voorkómen, terwijl de Amerikaanse filosoof Strong verdedigt dat screening van donoren op de aanleg voor bepaalde (niet nader omschreven) multifactoriële ziekten in de rede ligt.⁵⁹

Wat betreft 'combinatie-testen' bij kinderen beperk ik mij tot de context van neonatale screening. Zoals reeds opgemerkt zal deze screening zich naar verwachting over meer ziekten gaan uitstrekken (zie hoofdstuk 8). In Engeland wordt overwogen het aantal ziekten waarop men neonataal screent uit te breiden van twee (PKU en CHT) naar 17.⁶⁰ Met betrekking tot de toepassing van MPT vóór de geboorte heb ik al gewezen op de, vooralsnog theoretische, toepassing in het kader van PGD (zie hoofdstuk 5). Hier en daar

wordt al geëxperimenteerd met combinatie-testen in het kader van de reguliere prenatale diagnostiek. In een Amerikaanse trial werden zwangere vrouwen onderzocht op dragerschap van drie recessief erfelijke ziekten tegelijk.⁶¹ En de Milanese gynaecoloog Brambati biedt zwangere vrouwen niet alleen routinematig prenataal onderzoek aan op NBD en chromosomale afwijkingen, maar ook op dragerschap van CF en het fragile X syndroom (persoonlijke mededeling, prof. dr B. Brambati).

De ontwikkeling van MPT roept legio ethische (en ethisch relevante) vragen en problemen op. Deze zijn deels algemeen, deels specifiek voor de toepassing van MPT in een bepaalde setting. Wat de algemene problemen betreft noem ik er hier twee. Om te beginnen is zowel met screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten als met presymptomatische testen op later in het leven optredende ziekten nog slechts beperkt ervaring opgedaan. Duidelijk is in ieder geval dat teneinde de psychosociale risico's voor betrokkenen te beperken grote zorgvuldigheid is geboden, óók, maar niet alleen, wat betreft de pre-test counseling. Minstens voorlopig moet worden betwijfeld of een verantwoorde combinatie van testen op dragerschap van a) recessief erfelijke, b) dominant erfelijke, en c) multifactoriële ziekten wel mogelijk is. Ieder type dragerschap heeft specifieke implicaties voor de betrokkene, en vergt passende counseling. Nadere discussie is nodig over het voorstel van een Amerikaanse commissie om, indien al combinatie-testen op dragerschap worden verricht, dit uitsluitend te doen in het kader van een pilot studie, en onder de voorwaarde dat geen testen worden gecombineerd die betrekking hebben op *verschillende categorieën* van ziekten.⁶²

Ten tweede: Een nijpend probleem met betrekking tot eventuele combinatie-testen betreft de 'informed consent'. Moeten wij, zoals de arts Elias en de gezondheidsjurist Annas suggereren, in dit verband de eisen aan de informatieplicht van de arts - de norm voor het verstrekken van adequate informatie - versoepelen?⁶³ De vooraf te verstrekken informatie zou veel algemener moeten zijn, niet toegespitst op de voor- en nadelen van iedere test afzonderlijk. De eis van een geïnformeerde, gerichte, toestemming zou moeten worden afgezwakt tot een meer algemene ('generic') toestemming: 'Houd het maar een beetje algemeen want anders wordt het te ingewikkeld'. Gerichte, gedetailleerde, informatie over de implicaties van de (uitslag van de) test zou men pas verstrekken nadat bij iemand dragerschap van een bepaalde mutatie is vastgesteld. De argumenten voor dit alternatief zijn tweeledig. Ten eerste zou het vasthouden aan het vereiste van geïnformeerde toestemming neerkomen op 'information overload'. En ten tweede is een 'generic' consent kosteneffectiever dan echt-geïnformeerde toestemming; uitvoerige, gerichte voorlichting voorafgaand aan het onderzoek kost immers tijd, en tijd is geld: 'Since, in the vast majority of cases, no such conditions will in fact be found, this method is also the most efficient and cost effective'.⁶⁴

De (argumentatie voor) 'generic' consent is problematisch. Wordt zodoende niet de moraal gedicteerd door de techniek (en de economie)? Moeten wij ons niet éérs afvragen of het wel wenselijk is dat artsen 'tientallen of zelfs honderden' genetische testen tegelijk

zouden willen verrichten/aanbieden?⁶⁵ Als het bevattingsvermogen van de cliënt zodoende inderdaad overvraagd dreigt te worden, ligt het meer in de rede om het aanbieden en verrichten van 'combinatie-testen' ter discussie te stellen. De grootste uitdaging voor de genetici ligt, anders dan Weber stelt, niet in het ontwikkelen van testmethoden die het mogelijk maken om 'de grootste hoeveelheid genetische informatie tegen de laagste kosten te verkrijgen', maar in het vinden van test-strategieën op 'menselijke maat', dat wil zeggen een technologie die voorziet in menselijke behoeften en kan worden toegepast op een manier die spoort met de fundamentele medisch-ethische (en gezondheidsrechtelijke) uitgangspunten inzake geïnformeerde toestemming, gericht op het bevorderen van een weloverwogen keuze. Bij het alternatief van de 'generic consent' is levensgroot het gevaar aanwezig dat mensen onnadenkend - zonder afweging van de precieze voor- en nadelen - worden betrokken in een testprogramma, en vervolgens onverwacht worden geconfronteerd met informatie die zij eigenlijk liever niet zouden hebben.

Afzonderlijk zal moeten worden nagegaan of er plaats is voor MPT in de kindergeneeskunde, en zoja, onder welke voorwaarden. Wat betreft neonatale screening adviseert de 'genetica-commissie' van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' om, bij gelijktijdige screening op verscheidene ziektebeelden, alleen te combineren voor zover dit met het oog op de vereiste voorlichting aan de ouders mogelijk is. Bovendien wijst deze commissie een gecombineerde (simultane) neonatale screening op behandelbare *en* onbehandelbare ziekten af.⁶⁶ Dit lijkt mij terecht, omdat een dergelijke mix tot ernstige verwarring onder de ouders zou kunnen leiden. Natuurlijk wordt een verantwoorde omvang van eventuele 'multiplex testen' in het kader van de neonatale screening niet alleen begrensd door het bevattingsvermogen van de ouders, maar ook door 'the best interests of the child'. Hoeveel willen en mogen wij weten over de toekomst van kinderen?

Tenslotte rijzen specifieke vragen rond de eventuele toepassingen van MPT in de context van ART. Wat betreft routinematige MPT bij gameetdonoren rijst de vraag: wat beoogt men daarmee? Wil men ieder risico op een afwijking uitsluiten? Dit lijkt niet alleen onmogelijk, bovendien is niet duidelijk waarom men in deze context het gemiddelde 'achtergrondrisico' op het krijgen van een gehandicapt kind - een risico dat *alle* aanstaande ouders lopen - zou willen of moeten elimineren. Een punt van zorg betreft 'de mens achter de donorgameet'; zouden vanwege de psychosociale risico's van dergelijke testen in deze context niet dezelfde zorgvuldigheidsvoorwaarden moeten gelden als anders? En een praktisch punt: zal een steeds strengere selectie het bestand aan gameetdonoren niet nog verder verkleinen? En met betrekking tot het routinematig aanbieden van MPT aan onvruchtbare wensouders rijst de vraag waarom men dit zou doen als men dit niet opportuun of verantwoord acht ten overstaan van vruchtbare mensen met kinderwens.

De 'chip challenge' behelst, zo moge duidelijk zijn, niet alleen een technische, maar ook een ethische uitdaging: kan deze technologie op een verantwoorde manier in de gezondheidszorg worden geïntegreerd, en zo ja, onder welke voorwaarden?

1. Rowland-Jones SL. Survival with HIV infection: good luck or good breeding? *Trends in Genetics* 1998;14:343-345.
2. Tournaye H. Geassisteerde voortplanting en AIDS. *Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek* 1997;11,nr.4:89-93.
3. De commissie medische ethiek van de KNMG lijkt op dit punt niet consistent. (Zie: KNMG. Verantwoordelijkheid arts bij kunstmatige voortplanting. Medisch Contact, 22 dec. 1989, 1711-1714.) Enerzijds vermeldt zij - naar het lijkt: met instemming - de opvatting van een commissie van de Gezondheidsraad, dat de *moderne* technieken *direct* gericht zijn op het creëren van een kind, waardoor de hulpverlener *rechtstreeks* medeverantwoordelijk is. Anderzijds bevat het KNMG-rapport uitspraken die suggereren dat er praktisch géén verschil is in de mate van verantwoordelijkheid van de betreffende arts. Zo onderbouwt de commissie haar afwijzing van een uitgebreide psychosociale toetsing van mensen die opteren voor IVF o.a. met het volgende argument: 'Als men uitgebreid zou gaan toetsen op de opvoedingssituatie, zou men dit omwille van de consistentie ook moeten gaan doen voor alle andere vruchtbaarheidsbehandelingen (zoals eileideroperaties, ovulatie-inductie).'
4. Lamberts SWJ, Beld AW van den, Lely A-J van der. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-424.
5. Fauser BCJM. Zorg rondom de voortplanting: luxe geneeskunde? Erasmus Universiteit Rotterdam, 1998 (oratie). Fauser verwijst in dit verband naar: Hsu, Kaipia, McGee, Lomeli, Hsueh. Bok is a pro-apoptotic Bcl-2 protein with restricted expression in reproductive tissues and heterodimerizes with selective anti-apoptotic Bcl-2 family members. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997;94:12401-12406.
6. Callahan spreekt in zijn kritiek op de ongebreidelde toepassing van levensreddende technologie bij hoogbejaarden van een 'modernisering van de ouderdom', waarbij ouderdom niet meer lijkt te zijn dan een verlenging van de middelbare leeftijd, zonder een eigen betekenis. Zie: Callahan D. *Setting limits: Medical goals in an aging society*. New York: Simon and Schuster, 1987.
7. Uiteraard zou men in de voorlichting aan deze vrouwen in ieder geval moeten wijzen op de sterk toegenomen, aan de leeftijd van de vrouw gerelateerde, kans op chromosomale afwijkingen bij het eventuele kind.
8. Faber K. IVF in the US: multiple gestation, economic competition, and the necessity of excess. *Human Reproduction* 1997;12:1614-1616.
9. Zie: In brief. *New Scientist*, 26 juli 1997, 25.
10. Voor een algemene ethische evaluatie van de kunstmatige baarmoeder verwijs ik naar: Singer P, Wells D. *The reproductive revolution. New ways of making babies*. Oxford: Oxford University Press, 1984, 131-150. Zie voor een feministisch-utopische receptie: Firestone S. *The dialectic of sex. The case for feminist revolution*. New York: Bantam Books, 1970. Zie in dit verband ook: Achterhuis H. *De erfenis van de utopie*. Amsterdam: Ambo, 1998.
11. Zie bijvoorbeeld: Levin DS. Thomson and the current state of the abortion controversy. *Journal of Applied Philosophy* 1985;2:121-125.
12. Merkus JMW, Stegers-Theunissen RPM, Kollée LAA. Tweelingzwangerschap na fertiliteitsbehandeling: complicatie of gunstig neveneffect? In: Slager E, Wildschut HJ, Fauser BCJM, et al., red., *Infertilitet, Gynaecologie en Obstetrie* anno 1998. Oss: Organon Nederland bv, 1998, 154-157.
13. Gerris JMR. Geboden en verboden inzake ovulatie-inductie; een praktisch gerichte 'summing-up' van bekende en recente gegevens. In: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR, red., *Fertiliteitsonderzoek en -behandeling* anno 1994. Oss: Organon Nederland B.V., 1994, 276-286.
14. Bleker OP, Wiegerinck MAHM. Verloskunde en Gynaecologie anno 2000. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:967-969.

15. Zie voor het eerste: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Brief aan de Vaste Kamercommissie van de Volksgezondheid, 12 dec. 1988, Utrecht. Het vrijwillig moratorium wat betreft MESA en TESE is bekrachtigd in een brief namens de KLEM en de NVOG aan het ministerie van VWS d.d. 1 mei 1996.
16. Gezondheidsraad, Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Rijswijk, 1998.
17. Wert G de. Kloneren bij de mens: ethische reflecties bij mogelijke toepassingen. In: Verslag Symposium kloneren. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Nederlands Instituut voor Biologie, 1998, 33-35.
18. Schover LR, Thomas AJ, Falcone T, et al., Attitudes about genetic risk of couples undergoing in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1998;13:862-866.
19. Le Bris S. Preimplantation diagnosis: points to consider. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1998;3:52-60.
20. Gezondheidsraad, a.w.
21. Uitspraak van de secretaris van de Werkgroep Ethiek van de VSOP. Ontleend aan: Hardeman E. Het maakbare kind. *Patënt en Perspectief* 1997;4,sept.:4-6. Zie voor een zelfde 'gelijkschakeling': Pembrey ME. In the light of preimplantation genetic diagnosis: some ethical issues in medical genetics revisited. *European Journal of Human Genetics* 1998;6:4-11.
22. Vandervorst M, Liebaers I, Sermon K, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis is related to the number of available cumulus-oocyte complexes. *Human Reproduction* 1998;13:3169-3176.
23. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JCM, Evers JLH. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility* 1996;65:961-965.
24. Wolf DP. Genetic manipulation by nuclear transfer. Special Issue: Abstracts from Second International Symposium on Preimplantation Genetics. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997;14:480.
25. Zie bijvoorbeeld: Ao A, Wells D, Handyside AH, et al. Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15:140-144.
26. Zie in dit verband: Have H ten, Meulen R ter, Leeuwen E van. *Medische Ethiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998 (m.n. p. 394 e.v.).
27. Lippman A, Wilfond BS. Twice-told tales: stories about genetic disorders. *American Journal of Human Genetics* 1992;51:936-937.
28. Zie: Geneeskundige Hoofdinspectie voor de Geestelijke Volksgezondheid. Advies inzake sterilisatie geestelijk gehandicapte vrouwen ter vervanging van de richtlijnen inzake 'sterilisatie bij zwakzinnigen' d.d. december 1981. Rijswijk: GHIV, 3 april 1989.
29. In: Benne Huisman. Ongevraagd onvruchtbaar gemaakt. KLIK, november 1997, 10-12. De Sociaal Pedagogische Dienst is de pendant van de RIAGG, gericht op de begeleiding van mensen met een verstandelijke handicap (en hun verzorgers).
30. Zie voor een verkenning van de problemen: Vries de BA, Boer van den-Berg van den HMA, Niermeijer MF, Tibben A. Dilemmas in counselling females with the fragile X syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1999;36:167-170.
31. Voor een toegankelijke studie over de praktijk van genetic research verwijs ik naar: Wingerson L. Mapping our Genes. The Genome Project and the Future of Medicine. Plume, 1991.
32. Ik val hier terug op: Stevens M, Wert G de, Niermeijer MF, et al. Once revealed, no more to be concealed: pitfalls in genetic research on neurodegenerative disease: the case of fronto-temporal dementia. In: Stevens M. *Fronto-temporal dementia. A clinical and genetic-epidemiological study*. Erasmus University Rotterdam, 1998 (proefschrift). Illustratief voor deze lacune in de ethiek van genetic research is dat de sleutelpublicatie terzake dit probleem niet aan de orde stelt. Zie: MacKay CR. Discussion points to consider

in research related to the human genome. *Human Gene Therapy* 1993;4:477-495.

33. Editorial review. The genetics of Alzheimer's Disease - New opportunities and challenges. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1996;11:491-497.

34. Zie bijvoorbeeld: British Medical Association. *Human Genetics. Choice and responsibility*. Oxford University Press, 1998.

35. Wat mag en moet bij erfelijkheidsonderzoek? Richtlijnen Vereniging voor Gezondheidsrecht. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 1991;15:481-488.

36. Murray J, Cuckle H, Taylor G, et al. Screening for fragile X syndrome: information needs for health planners. *Journal of Medical Screening* 1997;4:60-94; Vries B de. The fragile X syndrome. Clinical, genetic and large scale diagnostic studies among mentally retarded individuals. Rotterdam, 1997 (dissertatie).

37. Royal Commission on New Reproductive Technologies. *Proceed with Care*. Ottawa, 1993.

38. Clarke AJ. The genetic dissection of multifactorial disease. The implications of susceptibility screening. In: Harper PS, Clarke AJ. *Genetics, Society, and Clinical Practice*. Oxford: Bios Scientific Publishers 1997, 93-106.

39. Gottesman II. *Schizophrenia Genesis. The origins of madness*. New York: Freeman and Company, 1991.

40. Clarke, a.w.

41. Roberts R. Molecular genetics and its application to cardiac muscle disease. *Sports Medicine* 1997;23:1-10.

42. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:136-140.

43. Zie: McConnell LM, Koenig BA, Greely HT, Raffin TA & The Alzheimer Disease Working Group of the Stanford Program in Genomics, Ethics & Society. Genetic testing and Alzheimer disease: has the time come? *Nature Medicine* 1998;4:757-759.

44. Jordan, et al., a.w.

45. British Medical Association. *The boxing debate*. London: British Medical Association, 1993.

46. Gillon R. Doctors should not try to ban boxing - but boxing's own ethics suggests reform. *Journal of Medical Ethics* 1998;24:3-4.

47. Zie hiervoor bijvoorbeeld: Gevers JKM. Rechtsbescherming. In: Voorspellend Medisch Onderzoek. Preadvies aan de Vereniging voor Gezondheidsrecht. Jaarvergadering 19 april 1996. Utrecht, 1996; Science and Technology Committee. *Human Genetics: the science and its consequences*. Volume I. Report and minutes of Proceedings. London: HMSO, 1995.

48. Gezondheidsraad, Commissie DNA-diagnostiek, a.w.

49. Op de valreep verscheen: Council on Ethical and Judicial Affairs. American Medical Association. Multiplex genetic testing. *Hastings Center Report* 1998;28,no.4:15-21. De tijd ontbrak voor een analyse en evaluatie van deze stellingname. Zie voor de 'state of the art' van MPT het supplement bij het januari-nummer van *Nature Genetics* 1999, vol. 21.

50. Weber JL. Know thy genome. *Nature Genetics* 1994;7:343-344.

51. Weber, a.w.

52. Andrews LB, Fullerton JE, Holtman NA, Motulsky AG, eds., *Assessing genetic risks. Implications for health and social policy*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994. Zie ook: Hood L. Biology and medicine in the twenty-first century. In: Kevles D, Hood L, eds., *The code of codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge, etc.: Harvard University Press, 1992; 136-164. Eind november 1998 was er in ons land plots massale aandacht van de media voor MPT naar aanleiding van een persbericht over het proefschrift van de medisch bioloog Van Orsouw. Het 'acht-uur-journaal' van 26

november berichtte dat de door haar ontwikkelde techniek het mogelijk zou maken prenataal te testen op de meeste erfelijke afwijkingen tegelijk, inclusief op de aanleg voor AD. Het bleek een storm in een glas water. De promovenda had, aldus een van de promotoren, in de euforie rond de afronding van haar proefschrift de implicaties van haar bevindingen ten overstaan van de pers schromelijk overdreven. (Zie: Nieuwsblad van het Noorden, 27 nov. 1998.) Het feit dat de promovenda de reikwijdte van haar onderzoek overdrijft, betekent m.i. geenszins dat de gesignaleerde problematiek een 'non-issue' is.

53. Zie: Eng CM, Schechter C, Robinowitz J, et al. Prenatal genetic carrier screening using triple disease screening. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:1268-1272. Deze trial vond plaats met deelname van zwangere vrouwen. Uiteraard kan dezelfde combinatie-screening ook preconceptioneel plaatsvinden.

54. Gullick W, Handyside A. Pre-implantation diagnosis of inherited predisposition to cancer. *European Journal of Cancer* 1994;30A:2030-2032.

55. Zie: Verlinsky Y, Kuliev A. Human preimplantation diagnosis: needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis. *Baillières Clinical Obstetrics and Gynecology* 1994;8:177-196; *Human Fertilisation and Embryology Authority. Sixth Annual Report, 1997.*

56. Zie voor een ethische analyse: Wert G de. Screening op dragerschap van cystische fibrose. Een ethisch commentaar. *Tijdschrift voor Gynaecologie en Obstetrie* 1996;109:46-55.

57. De HFEA stelt: 'The Authority also considered the wider implications of genetic testing and decided that testing for other disorders was appropriate if there was an accurate test available and it would help to prevent the transmission of a serious condition.' (a.w.) Onduidelijk is wat volgens de HFEA de doelgroep voor additionele genetische testen zou moeten zijn: de wensouders of de donoren van gameten.

58. Zie: HFEA, a.w. Ook in de VS wordt dit de standaard. Zie bijvoorbeeld: Chang PL, Lindheim SR, Sauer MV. Screening oocyte donors for cystic fibrosis using multiplex amplification of the CFTR gene from buccal cell DNA. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15:404-406.

59. HFEA, a.w.; Strong C. *Ethics in reproductive and perinatal medicine. A new framework.* New Haven & London: Yale University Press, 1997.

60. Zie hiervoor: Kmietowicz Z. New neonatal screen will pick up 15 more diseases. *British Medical Journal* 1997;315:901.

61. Zie: Eng, et al., a.w.

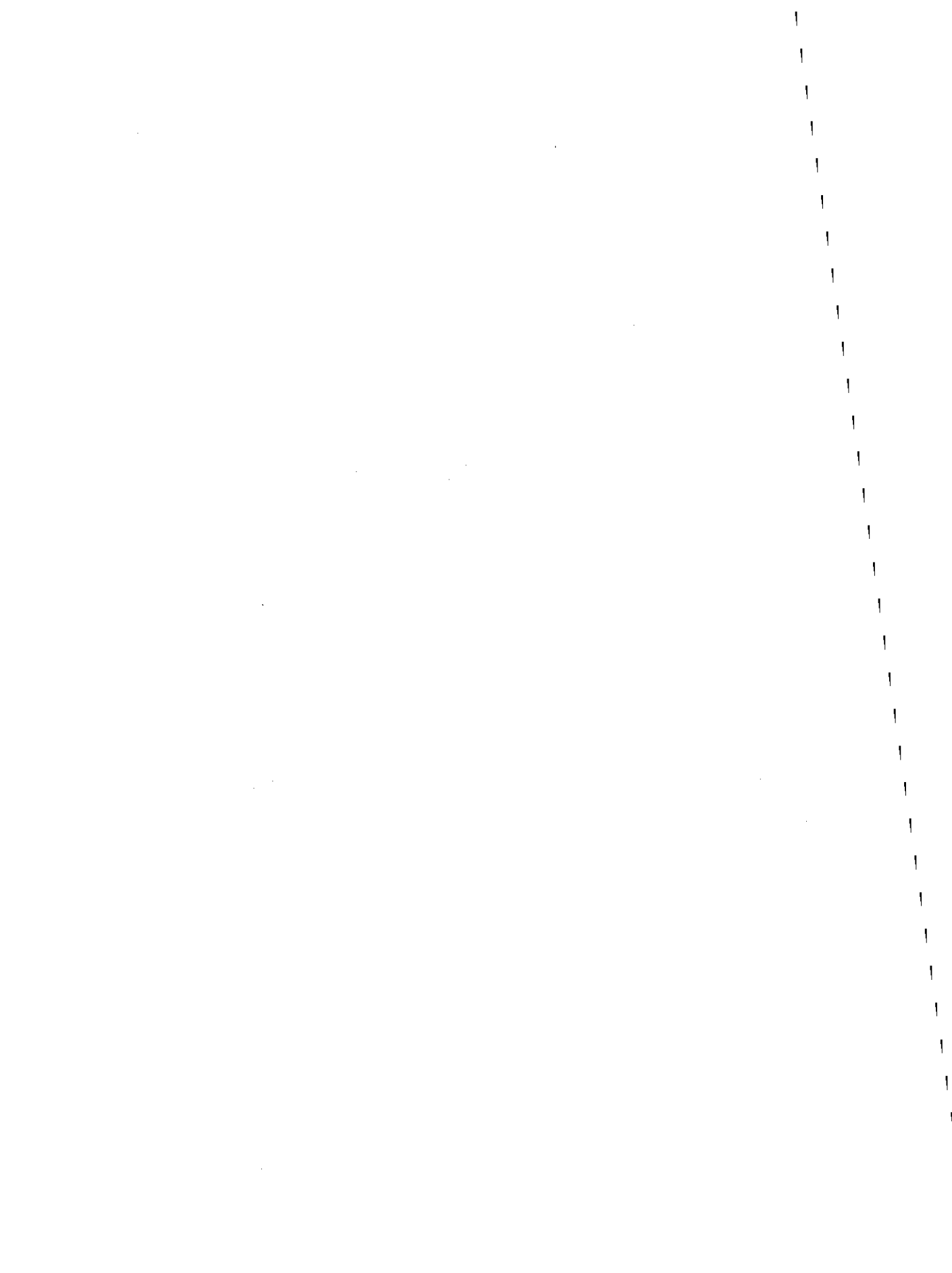
62. Andrews et al., a.w.

63. Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1611-1613.

64. Ibid.

65. Biesecker LG, Wilfond BS. Generic consent for genetic screening (letter). *New England Journal of Medicine* 1994;331:1024.

66. Andrews, et al., a.w.



SAMENVATTING

Dit proefschrift bevat capita selecta over de ethiek van voortplantingstechnologie en erfelijkheidsonderzoek (bij de mens). Het verbindende thema is de verantwoordelijkheid van de arts. Deze samenvatting beperkt zich tot hoofdpunten. Een uitvoerige samenvatting en bespreking is te vinden in hoofdstuk negen.

Hoofdstuk een schetst de gehanteerde methode en de opbouw van het boek, dat de structuur heeft van een tweeluik. Het eerste deel behandelt ethische vragen wat betreft de voortplantingstechnologie, het tweede deel gaat in op morele vragen met betrekking tot erfelijkheidsonderzoek. Als scharnier fungeert een beschouwing over de ethiek van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD).

Hoofdstuk twee gaat in op de verantwoordelijkheid van de voortplantingsarts om rekening te houden met de belangen van het eventuele kind tegen de achtergrond van de AIDS-epidemie. Verdedigd wordt dat artsen hulp bij voortplanting aan HIV-seropositieve wensouders mogen weigeren vanwege de medische en psychosociale risico's voor het eventuele kind. Echter, gezien de nieuwe mogelijkheden om de kans op verticale transmissie sterk te verkleinen en HIV-AIDS beter te behandelen neemt een arts die in individuele gevallen hulp bij voortplanting aan seropositieve wensouders overweegt niet per se een loopje met zijn verantwoordelijkheid. Hoewel het aanbieden van de HIV-test als voorwaarde voor toegang tot in vitro fertilisatie (IVF) op gespannen voet staat met fundamentele ethische beginselen, met name het principe van respect voor autonomie, kan dit verantwoord zijn als er sprake is van een verhoogd risico op HIV-seropositiviteit c.q. een conflict van plichten.

Hoofdstuk drie betreft de vraag of IVF-met-donoreicellen voor peri- en postmenopauzale vrouwen ethisch verantwoord is. Op grond van een inventarisatie en analyse van de vermeende directe en consequentialistische bezwaren wordt geconcludeerd dat een categorisch 'nee' aanvechtbaar is. Wel moet men in verband met de risico's voor vrouw en kind striktere zorgvuldigheidsvoorwaarden stellen dan in de literatuur veelal worden bepleit. Verdedigd wordt onder andere een stapsgewijze verhoging van de leeftijdsgrens voor de vrouw: vrouwen uit een oudere leeftijdscategorie komen pas in aanmerking voor hulp bij voortplanting indien de ervaring met jongere vrouwen uitwijst dat de medische risico's aanvaardbaar zijn. Als bovengrens voor een trial wordt een leeftijd van plusminus 50 jaar gesuggereerd. Eventuele gunstige resultaten van de trial leiden echter niet automatisch tot de conclusie dat een verdere (tweede, derde, etcetera) verhoging van de leeftijdsgrens verantwoord is. In het algemeen zal, met het oog op de psychosociale lange termijn belangen van het kind, de maximale leeftijd van de vrouw niet veel hoger mogen zijn dan de leeftijd die is voorgesteld als maximum voor de eerste trial. Bij het overwegen van uitzonderingen moet de leeftijd van de partner worden verdisconteerd.

In hoofdstuk vier komt de problematiek van grotere meerlingzwangerschappen aan de orde. Geconcludeerd wordt dat een reductie van dergelijke zwangerschappen moreel aanvaardbaar kan zijn, zowel om medische als op grond van psychosociale overwegingen. Tegelijkertijd geldt dat preventie van grotere meerlingzwangerschappen die nopen tot een reductie aangewezen is. In een aantal landen, waaronder Nederland, is dit inmiddels praktijk bij IVF - denk aan de beperking van het aantal embryo's dat in één cyclus wordt overgeplaatst. Wie de reductie van een meerlingzwangerschap ziet als een ethisch neutrale ingreep, en verzuimt te pleiten voor preventie van grote meerlingzwangerschappen, miskent niet alleen de beschermwaardigheid van de foetus, maar veronachtzaamt ook de gezondheidsbelangen van toekomstige kinderen. De opzettelijke 'inductie en selectieve reductie van een meerlingzwangerschap', door een Italiaans team geïntroduceerd als 'redelijk alternatief' voor PGD, is onverantwoord.

Schakel tussen de beide delen van het boek is hoofdstuk vijf, over PGD. De ethiek van PGD is een Gordiaanse knoop. De verwevenheid met pre-klinische embryo-research, en de mogelijke totipotentie van de afzonderlijke cellen van het prille embryo impliceren niet dat PGD onverantwoord is. Een heikel thema betreft de indicaties voor PGD. Er wordt wel gepleit voor een in vergelijking met de reguliere prenatale diagnostiek restrictieve regulering van het indicatiegebied voor PGD. Daartegenover wordt in dit hoofdstuk verdedigd dat afwijkingen en aandoeningen die ernstig genoeg zijn om in aanmerking te komen voor prenatale diagnostiek ook in aanmerking moeten komen voor PGD. Gezien de relatief geringe beschermwaardigheid van het prille embryo is de vraag eerder gerechtvaardigd of voor PGD niet ruimere indicaties zouden mogen gelden. Een nadere discussie is ook nodig over het omgaan met bijkomende bevindingen, meer in het bijzonder betreffende dragerschap van het embryo van een recessief erfelijke aandoening. Dit geldt ook voor de vraag of, en zoja onder welke voorwaarden, de arts met een beroep op zijn eigen verantwoordelijkheid om rekening te houden met de belangen van het eventuele toekomstige kind, de autonomie van de aanstaande ouders mag inperken. In ieder geval kan de arts niet worden verplicht om desgevraagd ieder embryo in de baarmoeder te plaatsen, onafhankelijk van de uitslag van PGD. Routinematige pre-implantatie genetische screening (PGS) op aneuploidie kan in principe belangrijke voordelen hebben - denk vooral aan het verhogen van de succeskans van IVF - maar is, zo wordt verdedigd, vooralsnog prematuur. Aansluitend komen ethische aspecten van combinatie-testen ('multiplex testing') in de context van PGD aan de orde. Tenslotte wordt verdedigd dat de eventuele toekomstige mogelijkheid van kiembaangetherapie zowel een pseudo-rechtvaardiging van als een pseudo-bezwaar tegen PGD is.

Hoofdstuk zes thematiseert de morele gronden en grenzen van het beginsel van niet-directiviteit, de dominante norm van de erfelijkheidsvoorlichting. De analyse vergt het maken van een onderscheid tussen zowel verschillende contexten van genetic counseling als diverse betekenissen van niet-directiviteit. 'Sitz im Leben' van het beginsel is de context van 'reproductive genetic counseling' (van vruchtbare mensen). Niet-directiviteit,

begrepen als 'onvoorwaardelijke steun', mag niet worden geïnterpreteerd als rechtvaardiging van of vrijbrief voor het honoreren van ieder verzoek om prenatale diagnostiek. De norm functioneert binnen een medisch-ethisch kader dat grenzen stelt aan het professionele handelen van de arts - al liggen die grenzen niet voor de eeuwigheid vast. Het ideaal van niet-directiviteit wordt vaak geïnterpreteerd als afwijzing van het geven van ongevraagd advies (met name) aan mensen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een bepaalde afwijking of aandoening. De belangrijkste bezwaren tegen het geven van ongevraagd advies zijn dat dit een bedreiging kan zijn voor de keuzevrijheid van de (aanstaande) ouders, en dat weldenkende mensen van mening kunnen verschillen over de grens tussen verantwoorde en onverantwoorde risico's voor het nageslacht. Tegen deze achtergrond dient te worden vastgehouden aan het uitgangspunt dat ongevraagde advisering ongewenst is. Een categorische afwijzing van ongevraagde advisering is echter moeilijk te verdedigen. Erfelijkheidsvoorlichting in verband met predictief genetisch onderzoek naar ziekten waarvoor preventie of behandeling mogelijk is, zal meer het karakter hebben van een op 'de genetische maat' van het individu toegesneden gezondheidsvoorlichting en -opvoeding. Met betrekking tot voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen is niet respect voor de autonomie van de ouders of het beginsel van niet-directiviteit jegens de ouders de dominante ethische norm, maar het belang van het kind.

De ethiek van voorspellend genetisch onderzoek, meer in het bijzonder predictief onderzoek op dragerschap van gendefecten die predisponeren voor borst- en eierstokkanker, is het thema van het zevende hoofdstuk. Ethische aspecten en richtlijnen worden gepresenteerd in het kader van een protocol, dat de structuur heeft van een vierluik: A) in- en uitsluitingscriteria; B) eisen ten aanzien van de voorbereiding op de test; C) het mededelen van de uitslag van de test; D) post-test counseling, interventies en evaluatie. Het hoofdstuk besluit met kritische kanttekeningen bij predictieve screening (bevolkingsonderzoek) op 'borstkankergenen'.

Ook het achtste hoofdstuk is gewijd aan de ethiek van voorspellend genetisch onderzoek, maar nu toegespitst op onderzoek bij kinderen ('minderjarigen'). Van belang is het onderscheid tussen 'testen in individuele gevallen' en screening (bevolkingsonderzoek). Wat het eerste betreft passeren vier categorieën de revue:

1. Predictief genetisch onderzoek bij het (wilsonbekwame) kind op verzoek van de ouders naar laat in het leven optredende ziekten, waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is, is niet verantwoord.
2. Wat betreft predictief genetisch onderzoek naar ziekten van de kinderleeftijd waarvoor preventie of behandeling mogelijk is geldt dat niet zozeer het verrichten van het onderzoek als het niet-verrichten ervan een morele rechtvaardiging behoeft.
3. Wat betreft predictief genetisch onderzoek naar ziekten van de kinderleeftijd waarvoor geen mogelijkheden tot preventie of behandeling bestaan, is een gedifferentieerde stellingname aangewezen. Onder bepaalde voorwaarden kan dergelijk onderzoek niet-medische voordelen hebben (voor ouders en/of kind) en verantwoord zijn.

4. Predictief genetisch onderzoek naar ziekten waarbij wellicht preventie of behandeling mogelijk is, dient bij voorkeur plaats te vinden in het kader van een researchprogramma.

Met betrekking tot neonatale screening op behandelbare ziekten verdient vrijwillige deelname de voorkeur, al is morele druk op 'weigerachtige' ouders gerechtvaardigd. Ten aanzien van neonatale screening op onbehandelbare ziekten van de kinderleeftijd, en screening van kinderen op de erfelijke aanleg voor multifactoriële, later in het leven optredende ziekten, is terughoudendheid aangewezen. Wat betreft twee voorbeelden uit deze categorieën, namelijk neonatale screening op de spierziekte van Duchenne respectievelijk screening van pasgeborenen of schoolgaande kinderen op alfa1-antitrypsine-deficiëntie, luidt de conclusie dat bevolkingsonderzoek voorbarig is.

Hoofdstuk negen tenslotte bevat een (uitvoerige) samenvatting, conclusies en aanbevelingen, commentaar, en, mede aan de hand van een schets van enkele toekomstige ontwikkelingen, vragen voor verder onderzoek.

ABSTRACT

This thesis presents *capita selecta* about the ethics of artificial reproductive technologies (ART) and clinical genetics. The central theme is the moral responsibility of the doctor. This short summary restricts itself to the main points; an extensive summary and discussion can be found in chapter nine.

Chapter one outlines the method used, and presents the design of the book, which has the structure of a diptych. The first part concerns ethical questions regarding ART, while the second part scrutinises ethical issues in the field of clinical genetics. A chapter on the ethics of preimplantation genetic diagnosis (PGD) functions as a hinge between the two parts of the book.

Chapter two focuses on the implications of the AIDS epidemic for the responsibility of the reproductive physician to take into account the interests of the future child. It is argued that the doctor may refuse to offer IVF to HIV-seropositive individuals in view of the medical and psychosocial risks for the potential child. In view of the advent of new methods reducing the risk of (vertical) transmission and improving the prognosis of individuals with HIV-AIDS, however, the doctor might justifiably consider offering IVF to HIV-seropositive applicants in individual cases. Offering the HIV-test as a precondition for access to IVF is at odds with fundamental moral principles, particularly the principle of respect for autonomy. A 'coercive offer' may, however, be morally justified in the case of a conflict of duties, i.e. when applicants for IVF have a higher risk of being HIV-seropositive.

Chapter three examines the question as to whether older, perimenopausal and postmenopausal women qualify for IVF with donor-eggs from a moral point of view. On the basis of an inventory and analysis of the various direct and consequentialist objections it is argued that a categorical 'no' is debatable. In view of the medical risks for the women and their potential children, however, doctors should impose more restrictive conditions than are usually advocated by proponents of the 'postmenopausal pregnancy'. One of the additional conditions is that the upper age limit should be raised gradually ('step by step'): older women should be given access only after follow-up studies of a trial involving younger women have shown that the medical risks are acceptable. An upper age limit for a trial of approximately 50 would seem reasonable. Positive findings of such a trial, however, would not automatically justify a further raising of the upper age limit. In view of the long-term psychosocial interests of the potential child, the final upper age limit should generally not substantially exceed the upper age limit suggested for the first trial. The presence of a relatively young partner might justify making exceptions.

Chapter four addresses the problem of larger multifetal pregnancies, particularly after in vitro fertilisation (IVF). It is concluded that multifetal pregnancy reduction (MFPR) may

be morally justified, either for medical or for psychosocial reasons. At the same time, the occurrence of larger multifetal pregnancies should be prevented as much as is reasonably possible. If MFPR is perceived as a morally indifferent procedure, and the inducement of larger multifetal IVF-pregnancies is not prevented, the value ('protectability') of the fetus as well as the health interests of the future children are being ignored. The deliberate 'induction and selective reduction of multifetal pregnancies', introduced by an Italian team as a 'reasonable alternative' to PGD, cannot be regarded as 'good clinical practice'.

Chapter five, on PGD, links the two main parts of the book. The ethics of PGD is a Gordian knot. Neither the necessity to do pre-clinical research with human embryos, nor the presumed totipotency of the individual embryonic cells imply that PGD is morally unjustified. A highly contentious issue concerns the indications for PGD. While some committees have proposed to regulate (the indications for) PGD in a more restrictive way than (the indications for) regular prenatal diagnosis, chapter five argues that disorders and defects which are 'serious enough' to qualify for regular prenatal diagnosis should also qualify for PGD. In view of the 'lower' moral status of the pre-implantation embryo, it might even be justified to accept somewhat less restrictive indications for PGD than for regular prenatal diagnosis. Several issues are identified which need further ethical scrutiny, for instance: what to do when embryos prove to be carriers of a recessive disease? To what extent does the reproductive physician's moral responsibility to take into account the interests of the future child justify restrictions to the prospective parents' decision making authority regarding PGD and embryo transfer? In any case, the doctor cannot be obliged to transfer any embryo, irrespective of the result of PGD. Chapter five also touches upon the ethics of 'multiplex' testing, and of routine pre-implantation genetic screening (PGS) of IVF embryos. In principle, PGS for aneuploidy may have important advantages. For the moment, however, such routine screening is premature. Finally, it is argued that the prospect of germline gene therapy is neither a valid justification of PGD, nor a valid objection.

Chapter six discusses the moral foundations and limits of the principle of non-directivity, the core principle of genetic counseling. For an adequate evaluation, it is necessary to distinguish between various meanings of the principle as well as various contexts of genetic counseling. The principle has its origin in the context of reproductive genetic counseling (of fertile individuals). Non-directivity, often interpreted as 'giving unconditional support', is not a licence or justification for complying with every request for prenatal diagnosis. The principle functions in the context of a medical-ethical framework, which sets limits to the doctor's professional conduct - even though these limits are more or less provisional. The ideal of non-directivity is often interpreted as a rejection of giving unsolicited advice, especially to clients with a higher risk of having an affected child. The major objections against giving unsolicited advice are that this may easily result in an infringement of the prospective parents' reproductive autonomy, and that reasonable persons may well disagree about the boundaries of responsible parenthood. It is argued

that even though giving unsolicited advice is, in general, to be rejected, it might be justified in exceptional cases. 'Non-reproductive' genetic counseling in the context of predictive genetic testing for future disorders which might be prevented or treated is more similar to 'individualised' health education, matched to the individual's genotype. With regard to predictive genetic testing in young children, the overriding principle is the best interest of the child - not the principle of non-directivity towards the parents.

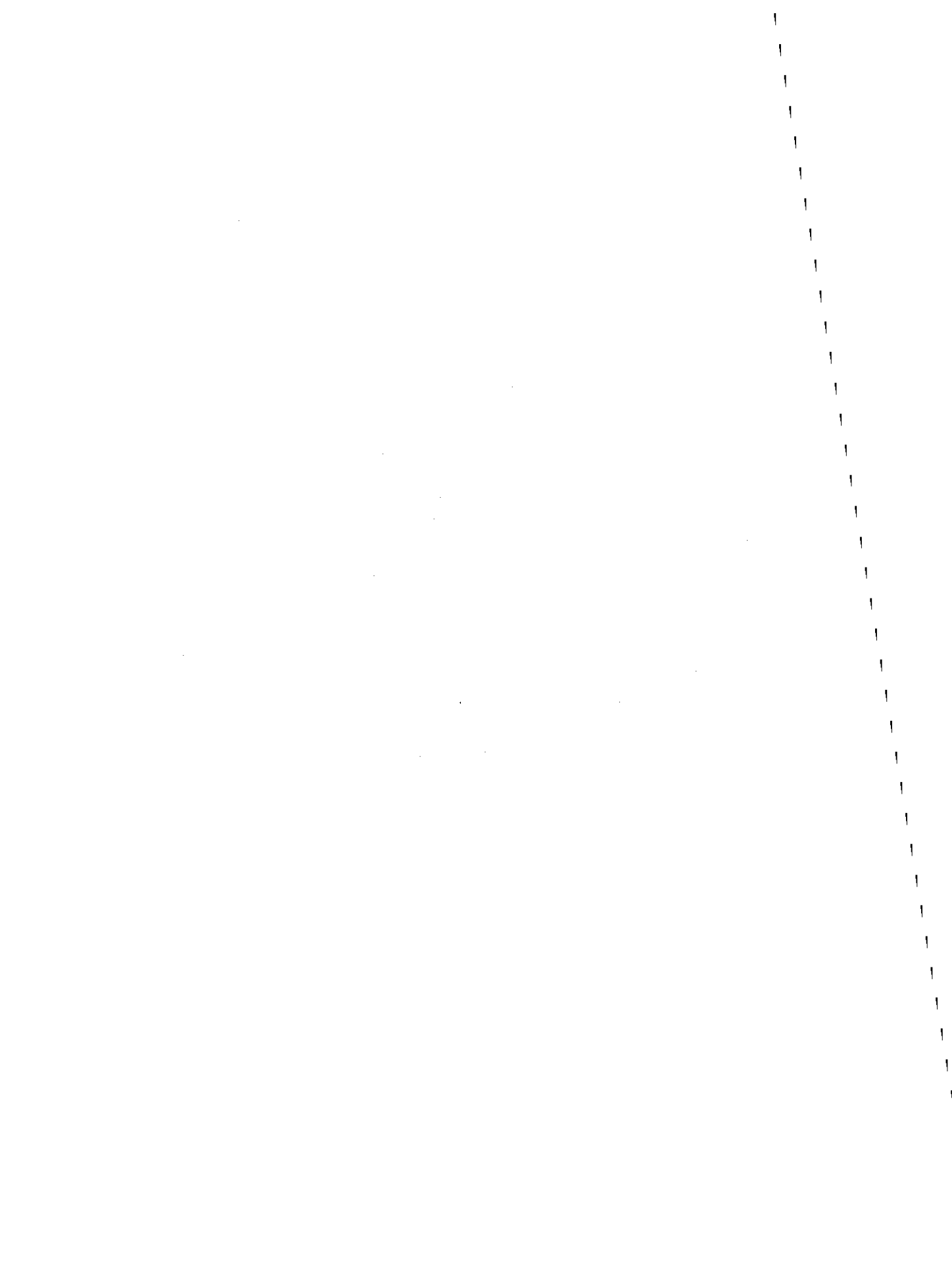
Chapter seven discusses the ethics of predictive genetic testing for hereditary breast (and ovarian) cancer. Ethical aspects and dilemmas are discussed in the context of a protocol, which has four parts: A) inclusion and exclusion criteria; B) requirements regarding preparations for the test; C) processing the results of testing; D) post-test counseling, interventions, and evaluation. The chapter concludes that population screening for 'breast cancer genes' is premature.

Chapter eight presents an ethical analysis of predictive genetic testing in children ('minors'), first predictive testing in individual cases, and second population screening. With regard to individual testing, four categories are distinguished:

1. Parents' requests to predictively test their (incompetent) child for late-onset, untreatable disorders should not be granted.
2. Predictive testing is clearly appropriate in cases of childhood disorders which can be prevented or treated.
3. Predictive testing for untreatable childhood disorders may be justified if the potential psychosocial advantages outweigh the potential psychosocial risks.
4. Predictive testing for disorders for which prevention and/or treatment might be possible (but is currently not proven) should preferably be conducted in the context of a research project.

With regard to neonatal screening for treatable disorders, voluntary participation is to be preferred. Directive counseling of reluctant parents, however, is morally justified. A cautious approach is advocated with regard to neonatal screening for untreatable childhood disorders and screening children for genetic susceptibilities for later onset, multifactorial disorders. The chapter presents two examples from these categories, namely neonatal screening for Duchenne muscle dystrophy and screening neonates and/or schoolchildren for alpha₁-antitrypsin deficiency. It is concluded that both screening programmes are premature.

The final chapter presents an extensive summary and discussion, conclusions and recommendations, and questions requiring further study, based on an outline of some relevant future developments.



BIBLOGRAFIE

- Abusheikha N, Akagbosu F, Marcus S, et al. Screening infertile couples for HIV infection (letter). *Fertility and Sterility* 1998;70:785.
- Achterhuis H. De erfenis van de utopie. Amsterdam: Ambo, 1998.
- ACOG Committee Opinion: Committee on Ethics. Human immunodeficiency virus infection: physicians' responsibilities. *Obstetrics and Gynecology* 1990;75:1043-1045.
- ACOG Committee Opinion: Committee on Ethics. Multifetal pregnancy reduction and selective fetal termination. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1992;38:140-142.
- Adam S, Wiggins S, Whyte P, et al. Five years study of prenatal testing for Huntington's disease: demand, attitudes, and psychological assessment. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:549-556.
- Adams J. Confidentiality and Huntington's chorea. *Journal of Medical Ethics* 1990;16:196-199.
- Ades AE, Newel ML, Peckham CS. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;337:253-260.
- Aiken W, LaFollette, eds., *Whose child? Children's rights, parental authority, and state power*. Totowa, New Jersey: Littlefield, Adams & Co., 1980.
- Alexander JM, Hammond KR, Steinkampf MO. Multifetal reduction of high-order multiple pregnancy: comparison of the outcome with non-reduced twin gestations. *Fertility and Sterility* 1995;64:1201-1203.
- Algemene beraadslaging over het Wetsvoorstel Regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Tweede Kamer, 21 264, 11 maart 1992 (60-3804).
- American Fertility Society. Guidelines for in vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer, and related procedures. *Fertility and Sterility* 1991;56,nr.2:194-197.
- American Fertility Society. Guidelines for gamete donation: 1993, *Fertility and Sterility* 1993;59,nr.2, supplement 1:1s-9s.
- American Medical Association. Council on Ethical and Judicial Affairs. Ethical issues related to prenatal genetic testing. *Arch Fam Med* 1994;3:633-642.
- American Medical Association. Council on Ethical and Judicial Affairs. Multiplex genetic testing. *Hastings Center Report* 1998;28,no.4:15-21.
- American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:1730-6.
- American Society of Human Genetics. Genetic counseling. *American Journal of Human Genetics* 1975:140-142.
- Andrews LB. DNA testing, banking, and individual rights. In: Knoppers BM, Laberge CM, eds., *Genetic screening. From newborns to DNA typing*. Amsterdam, etc.: Excerpta Medica, 1990, 217-242.
- Andrews LB. Public choices and private choices: legal regulation of genetic testing. In: Murphy TF, Lappé MA, eds., *Justice and the Human Genome Project*. Berkeley/Los Angeles/London: University of California Press, 1994, 46-74.
- Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, eds. *Assessing genetic risks. Implications for health and social policy*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
- Annas GJ, Elias S, eds., *Gene mapping. Using law and ethics as guides*. New York/Oxford: Oxford University Press, 1992.
- Antinori S, Versaci C, Hossein Gholami G, et al. Oocyte donation in menopausal women. *Human Reproduction* 1993;8:1487-1490.
- Antinori S, Versaci C, Panci C, et al. Fetal and maternal morbidity and mortality in menopausal women aged 45-63 years. *Fertility and Sterility* 1997;67:949-951.
- Ao A, Wells D, Handyside AH, et al. Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15:140-144.
- Arnos KS, Cunningham M, Israel J, Marazita ML. Innovative approach to genetic counseling services for the deaf population. *American Journal of Medical Genetics* 1992;44:345-351.
- Arras JD. AIDS and reproductive decisions: having children in fear and trembling. *The Milbank Quarterly* 1990;68:362.
- Artsen en Genen. Aanbevelingen inzake genetika van het hoofdbestuur van de KNMG voor de Algemene Ledenvergadering. *Medisch Contact* 1998;53:551-555.
- Auerbach AD. Umbilical cord blood transplants for genetic disease: diagnostic and ethical issues in fetal studies. *Blood Cells* 1994;20:303-309.

- Ayers JWT, Peterson EP, Knight L, et al. Incorporation of transvaginal embryo reduction with an aggressive IVF/GIFT/ZIFT programme to optimize pregnancy outcome (abstract). *Fertility and Sterility* 1991;56:S173.
- Bachmann C. Pränatale Diagnostik. In: Baumann-Hölzle R, Bondolfi A, Ruh H, Hrsg., *Genetische Testmöglichkeiten. Ethische und rechtliche Fragen*. Frankfurt/New York: Campus Verlag, 1990, 9-20.
- Baird PA. Genetics and health care: a paradigm shift. *Perspectives in Biology and Medicine* 1990;33,2:203-213.
- Balasch J, et al. Results of routine syphilitic and human immunodeficiency virus (HIV) serology in infertility. *Human Reproduction* 1992;7:970-972.
- Ball D, Tyler A, Harper P. Predictive testing. In: Clarke A, ed., *Genetic counselling. Practice and principles*. London/New York: Routledge, 1994, 63-94.
- Bartels DM, LeRoy BS, Caplan AL, eds., *Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling*. New York: Aldine de Gruyter, 1993.
- Baumann-Hölzle R, Bondolfi A, Ruh H, Hrsg., *Genetische Testmöglichkeiten. Ethische und rechtliche Fragen*. Frankfurt/New York: Campus Verlag, 1990.
- Bavister BD, Boatman DE. The neglected human blastocyst revisited. *Human Reproduction* 1997;12:1605-1618.
- Bayer R. AIDS and the future of reproductive freedom. *The Milbank Quarterly* 1990;68,suppl.2:179-204.
- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. New York/Oxford: Oxford University Press, 1994 (vierde druk).
- Beaufort I de. 'Eigen schuld, dikke bult'; een pijnlijke kwestie? In: Kiezen en delen. *Achtergrondstudies in opdracht van de commissie Keuzen in de zorg*. Rijswijk, 1991, nr.6.
- Beaufort ID de. Heeft de ongeboorene recht op behandeling? In: Wert G de, Beaufort ID de, red., *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991, 155-167.
- Beaufort ID de. Individuele autonomie, paternalisme en maatschappelijke verantwoordelijkheid. Enkele kanttekeningen bij het rapport *Erfelijkheid, Wetenschap en Maatschappij*. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*, jan. 1991;2-17.
- Beaufort ID de, Beaufort AJ de. Ethiek en kindergeneeskunde. In: Have H ten, et al., red., *Ethiek en Recht in de Gezondheidszorg*. Kluwer 1993, XV, 103-110.
- Beaufort ID de, Dupuis HM, red., *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988.
- Beaufort ID de, Hilhorst MT, red., *Kind, ziekte en ethiek*. Baarn: Ambo, 1993.
- Beck M. How far should we push Mother Nature? *Newsweek*, January 17, 1994.
- Beck-Gernsheim E. *Technik, Markt und Moral. Ueber Reproduktionsmedizin und Gentechnologie*. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch Verlag, 1991.
- Beemer FA. Van poortwachter tot Mendel. *Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge*, 1997 (oratie).
- Beets G, Verloove-Vanhorick P, red., *Een slimme meid regelt haar zwangerschap op tijd*. Amsterdam/Lisse: Swets & Zeitlinger, 1992.
- Beier HM. Beginn des menschlichen Lebens aus biologischer Sicht. In: Fuchs C, Hrsg., *Möglichkeiten und Grenzen der Forschung an Embryonen*. Stuttgart/New York: G Fischer Verlag, 1990, 67-88.
- Beier HM. Die Totipotenz menschlicher Blastomeren ist zeitlich eng begrenzt. *GYNE. Fachzeitung für praktische Frauenheilkunde und allgemeine Medizin*. 1996;17:233-242.
- Bennett JV, Rogers MF. Child survival and perinatal infections with human immunodeficiency virus. *American Journal of Diseases of Children* 1991;145:1242-1247.
- Berg van den H. *De juiste keuze. Morele dilemma's van toekomstige ouders*. RU Leiden 1997 (proefschrift).
- Berghmans R. *Om bestwil. Paternalisme in de psychiatrie. Een gezondheidsethische studie*. Amsterdam: Thesis Publishers, 1992 (dissertatie).
- Bergsma D, ed., *Ethical, Social and Legal Dimensions of Screening for Human Genetic Disease*. March of Dimes, 1974.
- Berkowitz RL, Lynch L. Selective reduction: an unfortunate misnomer. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 75:873-4.
- Berkowitz RL, Lynch L, Stone J, Alvarez M. The current status of multifetal pregnancy reduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;174:1265-1272.
- Bernhardt BA. Empirical evidence that genetic counseling is directive: where do we go from here? *Ameri-*

- can Journal of Human Genetics 1997;60:17-20.
- Bertazzoni U, Fasella P, Klepsch A, Lange P, eds., Human embryos and research. Proceedings of the European Bioethics Conference Mainz 1988. Frankfurt/New York: Campus Verlag, 1990.
- Biener LB, Cullen D, Di ZX, et al. Household smoking restrictions and adolescents' exposure to environmental tobacco smoke. Preventive Medicine 1997;26:358-363.
- Biesecker LG, Wilfond BS. Generic consent for genetic screening (letter). New England Journal of Medicine 1994;331:1024.
- Biesecker BB. Future directions in genetic counseling: practical and ethical considerations. Kennedy Institute of Ethics Journal 1998;8:145-160.
- Binedell J, Soldan JR, Harper PS. Selection for presymptomatic testing for Huntington's disease: who decides? Journal of Medical Genetics 1996;33:173-174.
- Birch JM. Li-Fraumeni Syndrome. European Journal of Cancer 1994;30A:1935-41.
- Blank RH, Bonnicksen AL, eds., Emerging issues in biomedical policy. An annual review. vol I. New York: Columbia University Press, 1993.
- Bleiker EMA, Aaronson NK, Menko FH, et al. Genetic counseling for hereditary cancer: a pilot study on experiences of patients and family members. Patient Education and Counseling 1997;32:107-116.
- Bleker OP, Wiegierinck MAHM. Verloskunde en Gynaecologie anno 2000. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1994;138:967-969.
- Blerk M van, Lissens W, Nijs M, et al. Bètha-glucuronidase activity in mouse oocytes, mouse preimplantation embryos, and human gametes. Prenatal Diagnosis 1991;11:509-512.
- Bloch M, Hayden MR. Opinion: Predictive testing for Huntington disease in childhood: challenges and implications. American Journal of Human Genetics 1990;46:1-4.
- Blok R, Gook D, Thorburn D, et al. Skewed segregation of the mtDNA nt 8993 (T->G) mutation in human oocytes. American Journal of Human Genetics 1997;60:1495-1501.
- Boer K. HIV en zwangerschap: een moeilijke keuze. SOA-Bulletin 1989;10,nr.1:3-5.
- Bollen N, Camus M, Tournaye H, et al. Embryo reduction in triplet pregnancies after assisted procreation: a comparative study. Fertility and Sterility 1993;60:504-9.
- Bolt I van. Goede raad. Over autonomie en goede redenen in de praktijk van de genetische counseling. Amsterdam, 1997.
- Bondeson WB, et al. eds., Abortion and the status of the fetus. Dordrecht: Reidel Publishing Company, 1983.
- Bootsma A, Cornelisse C, De Klein A. Oncogenen, tumorsuppressiegenen en de medische genetica van kanker. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1992;136:1009-1013.
- Borini A, Bafaro G, Violini F, et al. Pregnancies in postmenopausal women over 50 years old in an oocyte donation program. Fertility and Sterility 1995;63:258-261.
- Borleffs JCC, Esseveld F, Hoepelman IM, Boucher CAB. AIDS; nieuwe ontwikkelingen. II. Behandeling van HIV-infectie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1997;141:1036-1043.
- Bosk CL. The workplace ideology of genetic counselors. In: Bartels DM, LeRoy BS, Caplan AL, eds., Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling. New York: Aldine de Gruyter, 1993, 25-38.
- Boss J. First trimester prenatal diagnosis: earlier is not necessarily better. Journal of Medical Ethics 1994; 20:146-151.
- Bradley DM, Parsons EP, Clarke AJ. Experience with screening newborns for Duchenne muscular dystrophy in Wales. British Medical Journal 1993;306:357-360.
- Brambati B, et al. Selective reduction of quadruplet pregnancy at risk of betha-thalassaemia. Lancet 1990; 336:1325-1326 (ingezonden brief).
- Brambati B, Formigli L, Mori M, et al. Multiple pregnancy induction and selective fetal reduction in high genetic risk couples. Human Reproduction 1994;9:746-749.
- Brambati B, Tului L, Lanzani A, et al. First-trimester genetic diagnosis in multiple pregnancy: principles and potential pitfalls. Prenatal Diagnosis 1991;11:767-774.
- Brandenburg H, red., Prenatale diagnostiek. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997.
- Brandes JM, Itskovitz J, Timor-Tritsch I, et al. Reduction of the number of embryos in a multiple pregnancy: quintuplet to triplet. Fertility and Sterility 1987;48:326-327.
- Braude P. Embryo therapy: what can be done? In: Bromham DR, Dalton ME, Jackson JC, Millican PJR, eds., Ethics in reproductive medicine. London, etc.: Springer Verlag, 1992, 1-9.

- Braude P, Monk M, Pickering S, et al., Measurement of HPRT activity in the human unfertilized oocyte and pre-embryo. *Prenatal diagnosis* 1989;9:839-850.
- Brichard N, Galda P, Silvy P, et al. Etude de la localisation du VIH dans le sperme. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:389-391.
- British Medical Association. Our genetic future. The science and ethics of genetic technology. Oxford/New York: Oxford University Press, 1992.
- British Medical Association. Human Genetics. Choice and responsibility. Oxford University Press, 1998.
- British Medical Association. The boxing debate. London: British Medical Association, 1993.
- Brock DW. The ideal of shared decision making between physicians and patients. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1991;1:28-47.
- Brock DW. The Human Genome Project and Human Identity. In: Weir RF, Lawrence SC, Fales E, eds., Genes and human self-knowledge. Historical and philosophical reflections on modern genetics. Iowa City: University of Iowa Press, 1994, 18-33.
- Brock DW. Funding new reproductive technologies: should they be included in health insurance benefit packages? In: Cohen C, ed., New ways of making babies. The case of egg donation. Commissioned by the National Advisory Board on Ethics in Reproduction (NABER). Bloomington/Indianapolis: Indiana University Press, 1996, 213-230.
- Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illness in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997;11:1731-1738.
- Bromham D, Dalton M, Jackson J, et al., eds., Ethics in reproductive medicine. London: Springer Verlag, 1992.
- Bruinse H. De medische gevolgen van de toename van de leeftijd van zwangeren voor het zwangerschap verloop. In: Beets G, Verloove-Vanhorick P, red., Een slimme meid regelt haar zwangerschap op tijd. Amsterdam/Lisse: Swets & Zeitlinger, 1992, 37-43.
- Buchanan AE, Brock DW. Deciding for others: the ethics of surrogate decision making. Cambridge: Cambridge University Press, 1989.
- Buckle S. Arguing from potential. In: Singer P, Kuhse H, Buckle S, Dawson K, Kasimba P, eds., Embryo experimentation. Cambridge, etc.: Cambridge University Press, 1990, 90-108.
- Bui T-H, Wramsby H. Micromanipulative assisted fertilization - still clinical research. *Human Reproduction* 1996;11:925-926.
- Burgio GR, Nespoli L, Porta F, Locatelli F. Programmed bone-marrow donor for a leukaemic sibling, 10 years on. *Lancet* 1997;349:1482.
- Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *Journal of the American Medical Association* 1997;277:997-1003.
- Caldas C. Molecular assessment of cancer. *British Medical Journal* 1998;316:136-1363.
- Callahan D. Setting limits: Medical goals in an aging society. New York: Simon and Schuster, 1987.
- Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996;380:64-66.
- Cha K, Koo J, Ko J, et al. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertility and Sterility* 1991;55:109-113.
- Chadwick R, Ngweni C. The development of a normative standard in counselling for genetic disease: ethics and law. *The Journal of Social Welfare and Family Law* 1991:276-295.
- Chang PL, Lindheim SR, Sauer MV. Screening oocyte donors for cystic fibrosis using multiplex amplification of the CFTR gene from buccal cell DNA. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15: 404-406.
- Christiaens M, Nijs P, Rolies J. Kunstmatige voortplanting. Over het rapport van de Gezondheidsraad. *Medisch Contact* 1987;42:1059-1064.
- Clark SL, Devore GR. Prenatal diagnosis for couples who would not consider abortion. *Obstetrics and Gynecology* 1989;73:1035-1037.
- Clark RD, Fletcher J.C., Petersen G. Conceiving a fetus for bone marrow donation: an ethical problem in prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 1989;9:329-334.
- Clarke A. Is non-directive genetic counselling possible? *Lancet* 1991;338:998-1001.
- Clarke A, ed., Genetic counselling. Practice and principles. London/New York: Routledge, 1994.

- Clarke A. Commentary: Cost effectiveness of antenatal screening for cystic fibrosis. *British Medical Journal* 1995;311:1463-4.
- Clarke A. Population screening for genetic susceptibility to disease. *British Medical Journal* 1995;311:35-38.
- Clarke A. The genetic testing of children. *Journal of Medical Genetics* 1995;32:492.
- Clarke A. The genetic testing of children. *Journal of Medical Genetics* 1995;32:492 (letter).
- Clarke AJ. Newborn screening. In: Harper PS, Clarke AJ. *Genetics, Society, and Clinical Practice*. BIOS Scientific Publishers, 1997, 107-117.
- Clarke AJ. The genetic dissection of multifactorial disease. The implications of susceptibility screening. In: Harper PS, Clarke AJ. *Genetics, Society, and Clinical Practice*. Oxford: Bios Scientific Publishers 1997, 93-106.
- Clarke A, Harper P. genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1175.
- Clarke JTR. Professional norms in the practice of medical genetics. *Health Law Journal* 1995;3:131-152.
- Codori A-M, Hanson R, Brandt J. Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 1994;54:167-173.
- Cohen CB, ed., *New ways of making babies. The case of egg donation*. Commissioned by the National Advisory Board on Ethics in Reproduction (NABER). Bloomington/Indianapolis: Indiana University Press, 1996.
- Cohen CB. Wrestling with the future: Should we test children for adult onset genetic conditions? *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1998;8:111-130.
- Cohen J, Malter M, Talansky B, Grifo J, eds., *Micromanipulation of human gametes and embryos*. New York: Raven Press, 1992.
- Cohen J, Scott R, Alikani M, et al. Ooplasmic transfer in mature human oocytes. *Molecular Human Reproduction* 1998;4:269-280.
- Cohen J, Scott R, Schimmel T, et al. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 1997;350:186.
- Cohen J, Talansky B. Micromanipulation: a tool for studying preimplantation development. In: Cohen J, Malter M, Talansky B, Grifo J, eds., *Micromanipulation of human gametes and embryos*. New York: Raven Press, 1992, 25-46.
- Collins F. Commentary on the ASCO Statement on Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:1738-1740.
- Commissie Aanvaardbaarheid Levensbeëindigend handelen KNMG. Medisch handelen rond het levenseinde bij wilsonbekwame patiënten. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New England Journal of Medicine* 1994;271:1925-1930.
- Coonen E. Pre-implantation diagnosis of genetic disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996;67:81-83.
- Copley TT, Wiggins S, Dufrasne S, et al. Are we all of one mind? Clinicians' and patients' opinions regarding the development of a service protocol for predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics* 1995;58:59-69.
- Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing - advances and retreats. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:955-957.
- Coucke P, Camp G van, Djojodiharjo B, et al. Linkage of autosomal dominant hearing loss to the short arm of chromosome 1 in two families. *New England Journal of Medicine* 1994;331:425-431.
- Council of Europe. Recommendation No R(92) 3 of the Committee of Ministers to member states on genetic testing and screening for health care purposes. *International Journal of Bioethics* 1992;3:255-257.
- Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Directorate of Legal Affairs, Strasbourg, November 1996.
- Council of Europe. Additional protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine on the prohibition of cloning human beings. Strasbourg, 1997.
- Craft I, et al. Routine testing for HIV at infertility clinics. *British Medical Journal* 1991;303:414-415.
- Craft I, Fedah M, Tsigotis M, et al. Pregnancy in post-menopausal women. *Lancet* 1993;341:697.

- Crauford D, Donnai D, Kerzin-Storarr L, Osborn M. Testing of children for adult genetic diseases. *Lancet* 1990;335:1406.
- Crosignani PG, et al. Sexually transmitted diseases. *Human Reproduction* 1992;7:1330-1334.
- Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Journal of the American Medical Association* 1999;281:151-157.
- Daele W van den. *Mensch nach Mass? Ethische Probleme der Genmanipulation und Genterapie*. München: Beck, 1985.
- Dalby S. GIG response to the UK Clinical Genetics Society report 'The genetic testing of children'. *Journal of Medical Genetics* 1995;32:490-491 (letter).
- Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-1669.
- DeGrazia D. The ethical justification for minimal paternalism in the use of the predictive test for Huntington's disease. *Journal of Clinical Ethics* 1991;2:219-228.
- Dekkers W. Technologie en de doelstellingen van de geneeskunde. *Filosofie & Praktijk* 1994;15:31-42.
- Delhanty JDA, Harper J. Genetic diagnosis before implantation. *British Medical Journal* 1997;315:828-829.
- Devreker F, Englert Y. Implantation rates and embryo numbers. *Human Reproduction* 1994;9:186.
- Die de-Smulders CBM, Geraedts JPM, Dreesen JCFM, et al. Genetische diagnostiek bij IVF-embryo's: eerste ervaringen met 'preïmplantiatiegenetische diagnostiek' in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998;142:2441-2444.
- Douglas CE. The tobacco industry's manipulation of nicotine: root cause of the modern lung cancer epidemic. *Lung Cancer* 1994;11,suppl.2:2-3.
- Drebushenko DW. Creating children to save siblings' lives. In: Humber JM, Almeder RF, eds., *Biomedical Ethics Reviews* 1991. Bioethics and the Fetus. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 1991, 89-101.
- Dudok de Wit AC. To know or not to know; The psychological implications of presymptomatic DNA-testing for autosomal dominant inheritable late onset disorders. EUR, 1997 (proefschrift).
- Dudok de Wit AC, Meijers-Heijboer EJ, Tibben A, et al. Effect on a Dutch family of predictive DNA-testing for hereditary breast and ovarian cancer. *Lancet* 1994;344:197 (letter).
- Dudok de Wit AC, Tibben A, Frets PG, et al. BRCA1 in the family: a case description of the psychological implications. *American Journal of Medical Genetics* 1997;71:63-71.
- Dumez Y, Dommergues M, Lyonnet S, et al. First-trimester prenatal diagnosis in quintuplets: a practical approach using step-by-step embryo reduction. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:737-740.
- Dunstan G. Ethics of gamete and embryo micromanipulation. In: Fishel S, Symonds M, eds., *Gamete and embryo micromanipulation in human reproduction*. London 1993, 212-218.
- Dunstan, G. Pre-embryo research. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1995;8:517-523.
- Dupuis HM, Beaufort ID de. De morele positie van de ongeborene. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, red., *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988, 375-389.
- Durban M, Benet J, Sarquella J, et al. Chromosome studies in first polar bodies from hamster and human oocytes. *Human Reproduction* 1998;13:583-587.
- Duster T. *Backdoor to eugenics*. New York/London: Routledge, 1990.
- Düwell M, Mieth D, Hrsg., *Ethik in der Humangenetik. Die neueren Entwicklungen der genetischen Frühdiagnostik aus ethischer Perspektive*. Tübingen/Basel: Francke Verlag, 1998.
- Dworkin G. *The theory and practice of autonomy*. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.
- Editorial. Selective fetal reduction. *Lancet*, October 1, 1988, 773-775.
- Editorial. Zidovudine for mother, fetus, and child: hope or poison? *Lancet* 1994;344:207-209.
- Editorial. Active resistance to passive smoke. *Lancet* 1998;351:845.
- Editorial. Tamoxifen for the prevention of breast cancer. *British Medical Journal* 1998;316:1181-1182.
- Editorial review. The genetics of Alzheimer's Disease - New opportunities and challenges. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1996;11:491-497.
- Edlin BR, Holmberg SD. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1993;341:570-571.
- Edwards RG, ed., *Fetal transplants in medicine*. Cambridge, Mass.: University Press.
- Edwards RG. Pregnancies are acceptable in post-menopausal women. *Human Reproduction* 1993;8:1542-1543.

- Edwards RG, Beard HK. Oocyte polarity and cell determination in early mammalian embryos. *Molecular Human Reproduction* 1997;3:863-905.
- Edwards RG, Beard HK. A simple new source of human follicles and oocytes (editorial). *Human Reproduction* 1998;13:2337.
- Edwards R, Steptoe P. Een kwestie van leven. Het verhaal van de eerste reageerbuisbaby door de artsen zelf verteld. Utrecht: Veen, 1980.
- Egozcue J. Of course not. *Human Reproduction* 1996;11:2077-2078.
- Eibach U. Experimentierfeld: Werdendes Leben. Eine ethische Orientierung. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 1983.
- Bldik T van. Psychische problemen, gezinsbelasting en meegemaakte stress bij dove kinderen. Erasmus Universiteit Rotterdam 1999 (proefschrift).
- Elias S, Annas GJ. Reproductive genetics and the law. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987.
- Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1611-1613.
- Emancipatieraad. Het late ouderschap: over uitstel en afstel. Advies maatschappelijke consequenties uitgesteld ouderschap. Den Haag, december 1996.
- Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *Journal of the American Medical Association* 1992;267:2221-2226.
- Eng CM, Schechter C, Robinowitz J, et al. Prenatal genetic carrier screening using triple disease screening. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:1268-1272.
- Engel W, Murphy D, Schmid M. Are there genetic risks associated with microassisted reproduction? *Human Reproduction* 1996;11:2359-2370.
- Engelhardt HT. The foundations of bioethics. New York/Oxford: Oxford University Press, 1986.
- Engelhardt HT. Medicine and the concept of a person. In: Goodman MF, ed., What is a person? Clifton (NJ): Humana Press, 1988, 169-185.
- Engels R. Forbidden fruits. Social dynamics in smoking and drinking behavior of adolescents. Universiteit Maastricht, 1998 (proefschrift).
- Eser A. Neuartige Bedrohungen ungeborenen Lebens. Heidelberg: C.F. Müller Juristischer Verlag, 1990.
- Estivill X, Fortina P, Surrey S, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998;351:394-398.
- Ethics Committee of the American Fertility Society. Ethical considerations of the new reproductive technologies. *Fertility and Sterility* 1986;46,supplement 1:21s-22s.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ethical considerations of assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility* 1997;76, Suppl.1:4s-5s.
- European Community Huntington's Disease Collaborative Study Group. Ethical and social issues in pre-symptomatic testing for Huntington's disease: a European Community collaborative study. *Journal of Medical Genetics* 1993;30:1028-1035.
- Evans D, ed., Conceiving the embryo. Ethics, law and practice in human embryology. The Hague/London/Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1996.
- Evans MI, Dixler AO, Fletcher JC, Schulman JD, eds., Fetal diagnosis and therapy: Science, Ethics and the Law. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989.
- Evans MI, Dommergues M, Wapner RJ, et al. Efficacy of transabdominal multifetal pregnancy reduction: collaborative experience among the world's largest centers. *Obstetrics and Gynecology* 1993;82:61-66.
- Evans MI, Dommergues M, Wapner RJ, et al. International, collaborative experience of 1789 patients having multifetal pregnancy reduction: a plateauing of risks and outcomes. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:23-26.
- Evans MI, Fletcher JF, Rodeck C. Ethical problems in multiple gestations: selective termination. In: Evans MI, Dixler AO, Fletcher JC, Schulman JD, eds., Fetal diagnosis and therapy: Science, Ethics and the Law. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989, 266-276.
- Faber K. IVF in the US: multiple gestation, economic competition, and the necessity of excess. *Human Reproduction* 1997;12:1614-1616.
- Faden RR, Beauchamp TL. A history and theory of informed consent. Oxford: Oxford University Press, 1986.
- Fausser BCJM. Zorg rondom de voortplanting: luxe geneeskunde? Erasmus Universiteit Rotterdam, 1998 (oratie).

- Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JF III, Van Steirteghem A, eds., *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. New York/London: Parthenon Publishing, 1999.
- Feinberg J. The child's right to an open future. In: Aiken W, LaFollette, eds., *Whose child? Children's rights, parental authority, and state power*. Totowa, New Jersey: Littlefield, Adams & Co., 1980, 124-153.
- Fennema JSA, Ameijden van EJC, Henquet CJM, et al. HIV-surveillance op een polikliniek voor seksueel overdraagbare aandoeningen in Amsterdam, 1991-1994; lage en stabiele prevalentie onder heteroseksuele bezoekers. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1995;139:1595-1598.
- Firestone S. *The dialectic of sex. The case for feminist revolution*. New York: Bantam Books, 1970.
- Firth MA, Wilkinson EJ. Screening the newborn for Duchenne muscular dystrophy: the parents' views. *British Medical Journal* 1983;286:1933-1934.
- Fischer EP, Klose S, eds., *The Human Genome. The diagnostic challenge*. München/Zürich: Piper, 1995.
- Fishel S. Assisted conception in the human - the embryological view. In: Evans D, ed., *Conceiving the embryo. Ethics, law and practice in human embryology*. The Hague/London/Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1996, 13-26.
- Flamigni C. Egg donation to women over 40 years of age. *Human Reproduction* 1993;8:1343-1344.
- Fletcher JC, Wertz DC. Ethics, law and medical genetics: after the Human Genome is mapped. *Emory Law Journal* 1990;39:747-807.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics* 1998;62:676-689.
- Ford NM. *When did I begin? Conception of the human individual in history, philosophy and science*. Cambridge: Cambridge University press, 1988.
- Formigli L, et al. Non-surgical flushing of the uterus for pre-embryo recovery: possible clinical applications. *Human Reproduction* 1990;5:329-335.
- Frankfurt H. Freedom of the will and the concept of a person. *Journal of Philosophy* 1971;68:5-20.
- Freedman TG. Genetic susceptibility testing. A therapeutic illusion? *Cancer* 1997;79:2063-2065.
- Frets PG, Verhage F, Niermeijer MF. Weerstand tegen erfelijkheidsadvies. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1988;132:12-17.
- Frydman R. A protocol for satisfying the ethical issues raised by oocyte donation: the free, anonymous, and fertile donors. *Fertility and Sterility* 1990;53:666-672.
- Fuchs C, Hrsg., *Möglichkeiten und Grenzen der Forschung an Embryonen*. Stuttgart/New York: G Fischer Verlag, 1990.
- Fugger EF. Clinical experience with flow-cytometric separation of sperm in man. Syllabus ESHRE Campus 'Sex ratio and sex selection', Maastricht, 4-5 december 1997.
- Fugger EF, Black SH, Keyvanfar K, Schulman JD. Birth of normal daughters after MicroSort sperm separation and intrauterine insemination, in-vitro fertilization, or intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1998;13:2367-2370.
- Galjaard H. Erfelijkheidsonderzoek: waar zijn de grenzen? In: Wolters WHG, red., *Medische experimenten met mensen. Mogelijkheden en grenzen*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1980, 24-46.
- Galjaard H. Toekomstige ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek. I. Technologische mogelijkheden. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997;141:2432-2437.
- Gardner DK, Schoolcraft WB. Human embryo viability. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1998;15:455-458.
- Gardner-Medwin D. Early diagnosis of DMD. *Lancet* 1987;i:1102.
- Garel M, Blondel B. Assessment at 1 year of the psychological consequences of having triplets. *Human Reproduction* 1992;7:729-732.
- Garel M, Salobir C, Blondel B. Psychological consequences of having triplets: a 4-year follow-up study. *Fertility and Sterility* 1997;67:1162-1165.
- Geber S, Winston RML, Handyside AH. Proliferation of blastomeres from biopsied cleavage stage human embryos in vitro: an alternative to blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis. *Human Reproduction* 1995;10:1492-1496.
- Geel van AN, Rutgers EJT, Vos-Deckers GC, et al. Vrouwen met erfelijk risico op borstkanker: consensus van chirurgische vertegenwoordigers van de werkgroepen voor erfelijke tumoren ten aanzien van intensieve controle, diagnostiek en preventieve ablatie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1997;141:874-877.

- Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. (Consensus Statement) *Journal of the American Medical Association* 1997;277:1467-1474.
- Geneeskundige Hoofdininspectie voor de Geestelijke Volksgezondheid. Advies inzake sterilisatie geestelijk gehandicapte vrouwen ter vervanging van de richtlijnen inzake 'sterilisatie bij zwakzinnigen' d.d. december 1981. Rijswijk: GHIV, 3 april 1989.
- Genetic Screening, Genetic Diagnosis and Therapy. International Expert meeting. 29 & 30 April, 1 May 1994.
- Genetic testing for familial hypertrophic cardiomyopathy in newborn infants. An ethical debate. *British Medical Journal* 1995;310:856-859.
- Geraedts JPM, Cassiman JJ. Cytogenetica. In: Pronk JC, Beemer FA, Geraedts JPM, et al., red., *Medische Genetica*, vijfde, geheel herziene druk. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1994, 168-214.
- Gerrand N. Creating embryos for research. *Journal of Applied Philosophy* 1993;10:175-187.
- Gerris JMR. Geboden en verboden inzake ovulatie-inductie; een praktisch gerichte 'summing-up' van bekende en recente gegevens. In: Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR, red., *Fertiliteitsonderzoek en -behandeling anno 1994*. Oss: Organon Nederland B.V., 1994, 276-286.
- Gershon D. DNA diagnostic tools for the 21st century. *Nature Medicine* 1996;1:102-103.
- Gert B. Applying morality to the nine Huntington cases: an alternative model for genetic counseling. In: Gert B, Berger EM, Cahill GF, et al., eds., *Morality and the New Genetics*. Boston, etc.: Jones and Bartlett, 1996, 97-123.
- Gert B, Berger EM, Cahill GF, et al., eds., *Morality and the New Genetics*. Boston, etc.: Jones and Bartlett, 1996.
- Gervais KG. Objectivity, value neutrality, and nondirectiveness in genetic counseling. In: Bartels DM, LeRoy BS, Caplan AL, eds., *Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling*. New York: Aldine de Gruyter, 1993, 119-130.
- Gesellschaft für Humangenetik e.V. Positionspapier. *Medizinische Genetik* 1996;8:125-131.
- Gesetz zum Schutz von Embryonen vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I S.2746).
- Gevers JKM. Genetic testing: The legal position of relatives of test subjects. *Medicine and Law* 1988;7:161-166.
- Gevers JKM. Minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige patiënten in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:2507-2510.
- Gevers JKM. Voorspellend Medisch Onderzoek. Rechtsbescherming. Preadvies aan de Vereniging voor Gezondheidsrecht. 1996.
- Gevers JKM. Wetgever en screening: de perikelen rond de Wet bevolkingsonderzoek. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 1998;22:126-133.
- Gezondheidsraad. Ethiek van de erfelijkheidsadviesing (Genetic counseling). 's-Gravenhage, 1980.
- Gezondheidsraad. Advies inzake kunstmatige voortplanting. 's-Gravenhage, 1986.
- Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie. 's-Gravenhage, 1989.
- Gezondheidsraad. Het ongeboren kind als patiënt. 's-Gravenhage, 1990.
- Gezondheidsraad. Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. De HIV-test en levensverzekeringen. Gezondheidsraad, Den Haag 1991.
- Gezondheidsraad: Commissie Lichaamsmateriaal voor bijzondere doeleinden. Naar goed gebruik. Lichaamsmateriaal in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
- Gezondheidsraad: Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
- Gezondheidsraad: Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. Geslachtskeuze om niet-medische redenen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995.
- Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. ICSI. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996.
- Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet Bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (2). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996.
- Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Rijswijk, 1997.
- Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998.
- Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Rijswijk, 1998.

- Gezondheidsraad: Commissie Kanalisering van aidsbehandeling. Resistentievorming bij het gebruik van HIV-remmende geneesmiddelen. Gezondheidsraad, 1998.
- Gezondheidsraad: Beraadsgroep Infectie en Immuniteit. Herziening van het HIV-test-beleid. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999.
- Gibb DM, MacDonagh SE, Gupta R, et al. Factors affecting uptake of antenatal HIV-testing in London. *British Medical Journal* 1998;316:259-261.
- Gilligan C. In a different voice: psychological theory and women's development. Cambridge: Harvard University Press 1982.
- Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *British Medical Journal* 1994;309:184-188.
- Gillon R. Doctors should not try to ban boxing - but boxing's own ethics suggests reform. *Journal of Medical Ethics* 1998;24:3-4.
- Glannon W. Genes, embryos, and future people. *Bioethics* 1998;12:187-211.
- Gleicher N, Campbell DP, Chan CL, et al. The desire for multiple births in couples with infertility problems contradicts present practice patterns. *Human Reproduction* 1995;10:1079-1084.
- Glover J. Causing death and saving lives. Harmondsworth, 1977.
- Goldberg JD. Fetal cells in maternal circulation: progress in analysis of a rare event. *American Journal of Human Genetics* 1997;61:806-809.
- Golden MP, et al. Activation of HIV by Herpes Simplex Virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1992; 166:494-499.
- Goodin RE. The ethics of smoking. *Ethics* 1989;99:574-624.
- Goodman MF, ed., What is a person? Clifton (NJ): Humana Press, 1988.
- Gosden RG. Transplantation of ovaries and testes. In: Edwards RG, ed., *Fetal transplants in medicine*. Cambridge, Mass.: University Press, 1992, 253-280.
- Gottesman II. Schizophrenia Genesis. The origins of madness. New York: Freeman and Company, 1991.
- Green J. Obstetricians' views on prenatal diagnosis and termination of pregnancy: 1980 compared with 1993. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;102:228-232.
- Green RM. Parental autonomy and the obligation not to harm one's child genetically. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 1997;25:5-15.
- Griffin D, Handyside A, Penketh R, et al. Fluorescent in-situ hybridization to interphase nuclei of human preimplantation embryos with X and Y chromosome specific probes. *Human Reproduction* 1991;6:101-105.
- Grosfeld FJM, Lips CJM, Kroode HFJ ten, et al. Psychosocial consequences of DNA-analysis for MEN Type 2. *Oncology* 1996;10:141-146.
- Gullick W, Handyside A. Pre-implantation diagnosis of inherited predisposition to cancer. *European Journal of Cancer* 1994;30A:2030-2032.
- Gustavson K-H. The prevention and management of autosomal recessive conditions. Main example: alpha1-antitrypsin deficiency. *Clinical Genetics* 1989;36:327-332.
- Hall J, et al. Experimental cloning of human polyploid embryos using an artificial zona pellucida. The American Fertility Society conjointly with the Canadian Fertility and Andrology Society, program supplement, 1993. Abstracts of the scientific oral and poster sessions, Abstract 0-001, s1.
- Handyside AH, Delhanty JDA. Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises. *Trends in Genetics* 1997;13:270-275.
- Handyside A, Pattinson J, Penketh R, et al. Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet*, 18 febr.1989, 347-349.
- Hardeman E. Het maakbare kind. Patiënt en Perspectief 1997;4,sept.:4-6.
- Hardy K, Hooper M, Handyside A, et al. Non-invasive measurement of glucose and pyruvate uptake by individual human oocytes and preimplantation embryos. *Human Reproduction* 1989;4:188-191.
- Hardy K, Martin K, Leese H, et al. Human preimplantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage. *Human Reproduction* 1990;5:707-714.
- Harper P, Clarke A. Should we test children for 'adult' onset diseases? *Lancet* 1990;335:1205-1206.
- Harper PS, Clarke AJ. *Genetics, Society, and Clinical Practice*. Oxford: Bios Scientific Publishers 1997.
- Harris J. The value of life. An introduction to medical ethics. London, 1985.
- Harris J, Holm S, eds., *The future of human reproduction. Ethics, Choice, and Regulation*. Oxford: Clarendon Press, 1998.

- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1999;340:77-84.
- Hartogh GA den. Kun je een zygote liefhebben? Over de waarde van het leven en de grenzen van de morele gemeenschap. Utrecht, 1993 (oratie).
- Haupt U, Jansen GW. Ein Programm zur Beratung von familien mit muskelkranken Kleinkindern. *Frühförderung Interdisziplinär* 1984;3:49-57.
- Hausen H zur. The Human Genome and its analysis. In: Fischer EP, Klose S, eds., *The Human Genome. The diagnostic challenge*. München/Zürich: Piper, 1995, 61-93.
- Have H ten, et al., red., *Ethiek en Recht in de Gezondheidszorg*. Kluwer 1993.
- Have H ten, Meulen R ter, Leeuwen E van. *Medische ethiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum 1998.
- Hildt E, Mieth D, eds., *In vitro fertilisation in the 1990's. Towards a medical, social and ethical evaluation*. Aldershot: Ashgate, 1998.
- Hilhorst MT. Aangeboren en aangedane handicaps: maakt het moreel verschil? In: Beaufort ID de, Hilhorst MT, red., *Kind, ziekte en ethiek*. Baarn: Ambo, 1993, 67-91.
- Hirschel B, Francioli P. Progress and problems in the fight against AIDS. *New England Journal of Medicine* 1998;338:906-908.
- Hoedemaekers RHMV. Over de kwaliteit van ongeboren leven. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1995;5,nr.2:38-42.
- Hoefnagels P. Ingezonden brief, NRC Handelsblad 8 juli 1986.
- Hoek JAR van den, et al. HIV-prevalentie bij bezoekers van een polikliniek voor SOA en bij een groep prostituees en prostituanten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1992;136:1813-1818.
- Holm S. Ethical issues in pre-implantation diagnosis. In: Harris J, Holm S, eds., *The future of human reproduction. Ethics, Choice, and Regulation*. Oxford: Clarendon Press, 1998, 176-190.
- Holtug N. Altering humans - the case for and against human gene therapy. *Cambridge Quarterly of Health Care Ethics* 1997;6:157-174.
- Holtzman N. Ethical issues in the prenatal diagnosis of phenylketonuria. *Pediatrics* 1984;74:424-427.
- Holtzman NA. Primary care physicians as providers of frontline genetic services. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1993;8(Suppl.1):213-219.
- Hood L. Biology and Medicine in the twenty-first century. In: Kevles D, Hood L, eds., *The Code of Codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge, etc.: Harvard University Press, 1992, 136-164.
- Hoof A van, Laga M. HIV-infectie en SOA, wederzijdse beïnvloeding. *SOA-Bulletin* 1991;12,nr.6:6-10.
- Hsu, Kaipia, McGee, Lomeli, Hsueh. Bok is a pro-apoptotic Bcl-2 protein with restricted expression in reproductive tissues and heterodimerizes with selective anti-apoptotic Bcl-2 family members. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997;94:12401-12406.
- Huengsberg M, et al. Routine testing for HIV at infertility clinics. *British Medical Journal* 1991;303:645.
- Human Fertilisation and Embryology Authority. *Code of Practice*. (London 1991)
- Human Fertilisation and Embryology Authority. *Code of Practice*. (Revised, London 1993)
- Human Fertilisation and Embryology Authority. *Third Annual Report*. London, 1994.
- Human Fertilisation and Embryology Authority. *Sixth Annual Report*. London, 1997.
- Humber JM, Almeder RF, eds., *Biomedical Ethics Reviews 1991. Bioethics and the Fetus*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 1991
- Hursthouse R. *Beginning lives*. Oxford: Blackwell, 1987.
- Iglesias I. IVF and justice. Moral, social and legal issues related to human IVF, London 1990.
- Iglesias T. In vitro fertilisation: the major issues. *Journal of Medical Ethics* 1984, nr.1, 32-37.
- Illy KE, Oosterwijk JC, Christiaens GCML, Wit JM. Dragerschapsonderzoek, prenatale diagnostiek en behandeling bij het androgenitaal syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1992;136:2411-2414.
- Interim Licensing Authority. *IVF research in the UK. A report on research licensed by the ILA for human in vitro fertilisation and embryology 1985-1989 (november 1989)*.
- International Huntington Association and World Federation of Neurology. *Guidelines for the molecular predictive test in Huntington's disease*. *Neurology* 1994;44:1533-1536.
- Jackson JB, et al. Absence of HIV-infection in blood donors with indeterminate Western Blot tests. *New England Journal of Medicine* 1990;322:217-222.

- Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985;i:152-154.
- Joffe T. Life begins at sixty: babies for the older woman. *Bulletin Medical Ethics*, 1994, may, 19-24.
- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertility and Sterility* 1998;70:397-413.
- Jones HW. The process of human fertilization: implications for moral status. *Fertility and Sterility* 1987; 48:189-192.
- Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, et al. Apolipoprotein E e4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:136-140.
- Julian-Reynier C, Eisinger F, Vennin P, et al. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *Journal of Medical Genetics* 1996;33:731-736.
- Kadhel P, Olivennes F, Fernandez H, et al. Are there still obstetric and perinatal benefits for selective embryo reduction of triplet pregnancies? *Human Reproduction* 1998;13:3555-3559.
- Kalatzis V, Petit C. The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Human Molecular Genetics* 1998;7:1589-1597.
- Kanhai HHH. Zorg niet te schaden. RU Leiden, 1997 (oratie).
- Karp LE. The terrible question. *American Journal of Medical Genetics* 1983;14:1-4.
- Katz J. The silent world of doctor and patient. New York: Free Press, 1984.
- Kearney W, Caplan AC. Parity for donation of bone marrow: ethical and policy considerations. In: Blank RH, Bonnicksen AL, eds., *Emerging issues in biomedical policy. An annual review. vol I*. New York: Columbia University Press, 1993, 262-85.
- Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. KEMO Jaarverslag 1989 en 1990. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991.
- Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. KEMO Jaarverslag 1991 en 1992. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993.
- Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. Advies aan de medisch-ethische toetsingscommissie van de Rijks-universiteit Limburg inzake het protocol 'pre-embryo diagnostiek van erfelijke aandoeningen'. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994 (niet openbaar).
- Kessler DA. Nicotine addiction in young people. *New England Journal of Medicine* 1995;333:186-189.
- Kessler S. Invited essay on the psychological aspects of genetic counseling. V. Preselection: a family coping strategy in Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics* 1988;31:617-621.
- Kessler S. Psychological aspects of genetic counseling. VII. Thoughts on directiveness. *Journal of Genetic Counseling* 1992;1:9-17.
- Kessler S. Genetic counseling is directive? Look again. *American Journal of Human Genetics* 1997;61:466-467.
- Keyles D, Hood L, eds., *The Code of Codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge, etc.: Harvard University Press, 1992.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761-3.
- Kitcher P. *The lives to come. The genetic revolution and human possibilities*. New York, etc.: Simon & Shuster, 1996.
- Kligman I, Benadiva C, Alikani M, Munné S. The presence of multinucleated blastomeres is correlated with human chromosomal abnormalities. *Human Reproduction* 1996;11:1492-1499.
- Kmietowicz Z. New neonatal screen will pick up 15 more diseases. *British Medical Journal* 1997;315:901.
- KNMG. Commissie Medische Ethiek. Verantwoordelijkheid arts bij kunstmatige voortplanting. *Medisch Contact*, 22 dec.1989, 1711-1714.
- KNMG. Commissie Medische Ethiek. IVF op latere leeftijd. *Medisch Contact* 1996;51:620-627.
- KNMG. Commissie Medische Ethiek. Artsen en Genen. Het gebruik van genetische kennis in de medische praktijk. Utrecht, 1998. (niet-gepubliceerde achtergrondstudie)
- Knoppers B. Professional norms: Towards a Canadian consensus? *Health Law Journal* 1995;3:1-18.
- Knoppers BM, Laberge CM, eds., *Genetic screening. From newborns to DNA typing*. Amsterdam, etc.: Excerpta Medica, 1990.
- Kodish E, Wiesner GL, Mehlman M, Murray T. Genetic testing for cancer risk. How to reconcile the conflicts. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:179-181.
- Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der GfH. Stellungnahme zur Entdeckung des Brustkrebsgens BRCA1. *Med. Genetik* 1/1995, 8-10.

- Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. Commissie Dierproeven, Transgenese en Biotechnologie. Wetenschappelijk debat over kloneren. Amsterdam, 1998.
- Kuitert HM. Morele consensus: mogelijkheden en grenzen. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, red., *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988, 29-40.
- Kuitert HM. Een filosofie van de geneeskunde. Over het zinverlenend kader van medisch handelen. In: Id., *Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen*. Baarn: Ten Have, 1989, 23-40.
- Kuitert HM. Het probleem van de voorlichter: de betrouwbaarheid van de gegevens en goede raad. In: Id., *Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen*. Baarn: Ten Have, 1989, 177-185.
- Kuitert HM. Het voorkomen van leed. Nut, waarde en doel van erfelijkheidsvoorlichting. In: id., *Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen*. Baarn: Ten Have, 1989, 168-176.
- Kuitert HM. *Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen*. Baarn: Ten Have, 1989.
- Laberge CM, Knoppers BM. Newborn genetic screening: ethical and social considerations for the nineties. *International Journal of Bioethics* 1991;2,no.1:5-12.
- Lamberts SWJ, Beld AW van den, Lely A-J van der. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-424.
- Lancaster JM, Wiseman RW, Berchuck A. An evitable dilemma: prenatal testing for mutations in BRCA1 breast-ovarian cancer susceptibility gene. *Obstetrics & Gynecology* 1996;87:306-309.
- Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JCM, Evers JLH. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility* 1996;65:961-965.
- Langendörfer H. Tod als erlaubtes Mittel zum Zweck? *Artz und Christ* 1991;37:124-126.
- Law MR. Genetic predisposition to lung cancer. (paper commissioned by the Medical Research Council Smoking Research Review Committee) *British Journal of Cancer* 1990;61:195-206.
- Law Reform Commission of Canada. *Medically Assisted Procreation*. Ottawa, 1992.
- Le Bris S. Preimplantation diagnosis: points to consider. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1998;3:52-60.
- Leenen HJJ. *Handboek Gezondheidsrecht. Rechten van mensen in de gezondheidszorg*. Tweede druk. Alphen aan den Rijn: Samsom, 1988.
- Leenen HJJ. *Handboek Gezondheidsrecht. Rechten van mensen in de gezondheidszorg*. Derde druk. Alphen aan den Rijn: Samsom, 1994.
- Leiblum SR, Kenmann E, Taska L. Attitudes toward multiple births and pregnancy concerns in infertile and non-infertile women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1990;11:197-210.
- Lennox A. Molecular genetic predictive testing for Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1994;8:126-127.
- Lernmark A, Ott J. Sometimes it's hot, sometimes it's not. *Nature Genetics* 1998;19:213-214.
- LeRoy BS. When theory meets practice: challenges to the field of genetic counseling. In: Bartels DM, LeRoy BS, Caplan AL, eds., *Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling*. New York: Aldine de Gruyter, 1993, 39-54.
- Leschot N. Organisatie en beleid van prenatale diagnostiek in Nederland. In: Brandenburg H, red., *Prenatale diagnostiek*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997, 121-133.
- Leschot NJ, Knecht L, Bijlsma EK, Bilardo CM. Onverwachte bevindingen bij prenatale diagnostiek. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1998;23:258-263.
- Levin DS. Thomson and the current state of the abortion controversy. *Journal of Applied Philosophy* 1985;2:121-125.
- Li FP, Garber JE, Friend SH, Strong LC, Patenaude AF, Juengst ET, et al. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *Journal of the National Cancer Institute* 1992;84:1156-1160.
- Li FP, Fraumeni JF. Predictive testing for inherited mutations in cancer-susceptibility genes. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:1203-1204.
- Lipitz S, Frenkel Y, Zolti M, et al. Successful outcome of multifetal reduction in a pregnancy with 12 live fetuses. *Human Reproduction* 1994;9:1190-1191.
- Lippman A, Wilfond BS. Twice-told tales: stories about genetic disorders. *American Journal of Human Genetics* 1992;51:936-937.
- Lips CJM, Landsvater RM, Hoppener JWM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *New England Journal of Medicine* 1994;331:828-835.

- Lips CJM, Vroom ThM, Beemer FA, Hoppener JWM, Kroode HFJ Ten, Dingelstad JAM. De ontdekking van genen verantwoordelijk voor erfelijke tumorsyndromen; klinische en maatschappelijke gevolgen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994;138:60-63.
- Loi no. 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
- Lunenfeld B, Insler V. Future trends in infertility treatment: challenges ahead. *Fertility and Sterility* 1997; 68:977-980.
- Lynch HT, Lemon SJ, Durham C, et al. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results. *Cancer* 1997;79:2219-28.
- MacKay CR. Discussion points to consider in research related to the human genome. *Human Gene Therapy* 1993;4:477-495.
- Macke E. A family history of breast and ovarian cancer. In: Marteau Th, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 31-37.
- Macklin R. *Surrogates & other mothers*. Philadelphia: Temple University Press, 1994
- Macneil TF, Sveger T, Thelin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha 1 antitrypsin experience. *Thorax* 1988;43:505-507.
- Marina S, Marina F, Alcolea R, et al. Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* 1998;70:35-39.
- Marshall PD, Galasko CSB. No improvement in delay in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1995;345:590-591.
- Marteau T, Michie S. A positive screening test for an untreatable condition provides psychological relief from uncertainty. *British Medical Journal* 1995;311:58-59 (letter).
- Marteau Th, Anionwu E. Evaluating carrier testing: objectives and outcomes. In: Marteau Th, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 123-139.
- Marteau Th, Drake H, Bobrow M. Counselling following diagnosis of a fetal abnormality: the differing approaches of obstetricians, clinical geneticists, and genetic nurses. *Journal of Medical Genetics* 1994;31:864-876.
- Marteau Th, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- Marteau TM. The genetic testing of children (Editorial). *Journal of Medical Genetics* 1994;31:743.
- Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. Report of a consensus workshop. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1992;5:1019-1029.
- Mau U. Multifetal pregnancies: considerations in couples with a genetic problem. In: Hildt E, Mieth D, eds., *In vitro fertilisation in the 1990's. Towards a medical, social and ethical evaluation*. Aldershot: Ashgate, 1998, 185-186.
- McConnell LM, Koenig BA, Greely HT, Raffin TA & The Alzheimer Disease Working Group of the Stanford Program in Genomics, Ethics & Society. Genetic testing and Alzheimer disease: has the time come? *Nature Medicine* 1998;4:757-759.
- McCormick R. Who or what is the preembryo? *Kennedy Institute of Ethics Journal*, march 1991, 1-15.
- McCullough LB, Chervenak FA. *Ethics in obstetrics and gynecology*. New York/Oxford: Oxford University Press, 1994.
- McKusick VA. The Human Genome Project: plans, status, and applications in biology and medicine. In: Annas GJ, Elias S, eds., *Gene mapping. Using law and ethics as guides*. New York/Oxford: Oxford University Press, 1992, 18-44.
- McLaren A. IVF: regulation or prohibition? *Nature* 1989;342:469-470.
- McLaren A. A note on 'totipotency'. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1997;2,no.1:7.
- Medical Research Council. Human Fertilisation and Embryology bill. A response to the second reading debate in the House of Lords, febr. 1990.
- Meijers-Heijboer EJ. Erfelijkheidsadvies van erfelijke borst- en ovariumkanker. In: *presymptomatische DNA-diagnostiek voor erfelijke, later in het leven optredende, ziekten*. Rotterdam: PAOG, 1996, 15-17.
- Meijers-Heijboer EJ, Geel AN van, Klijn JGM, et al. Uptake of presymptomatic DNA-test for BRCA1 and BRCA2 mutations; experiences in Rotterdam from 1994-1996. (abstract of a paper presented at the

- Fourth international meeting on psychosocial aspects of genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer, Rotterdam, June 24th, 1997).
- Menko FH, Nooy MA, Vasen HFA. Erfelijke mutaties in het p53-tumorsuppressor-gen: betekenis voor de klinische praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;26:1347-1350.
- Menzel P. Risk perception, addiction, and costs to others: an assessment of cigarette taxes and other anti-smoking policies. *Health Care Analysis* 1994;2:13-22.
- Merkus JMW, Stegers-Theunissen RPM, Kollée LAA. Tweelingzwangerschap na fertiliteitsbehandeling: complicatie of gunstig neveneffect? In: Slager E, Wildschut HJ, Fauser BCJM, et al., red., *Infertilititeit, Gynaecologie en Obstetrie* anno 1998. Oss: Organon Nederland bv, 1998, 154-157.
- Meschede D. Genetic risk in micromanipulative assisted reproduction. *Human Reproduction* 1995;10:2880-2886.
- Meuleman EJM, Moerselaar RJA van. Eicelbevruchting met chirurgisch verkregen zaad: extra risico's voor het nageslacht onwaarschijnlijk bij zorgvuldige toepassing. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998;142:108-111.
- Michie S. Predictive genetic testing in children: paternalism or empiricism? In: Marteau TH, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 177-183.
- Michie S, McDonald V, Bobrow M, et al. Parents' responses to predictive genetic testing in their children: report of a single case study. *Journal of Medical Genetics* 1996;33:313-318.
- Mieth D. In vitro fertilization: From medical reproduction to genetic diagnosis. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1996;1,no.1:6-8.
- Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Prenatale Diagnostiek*, 24624. Tweede kamer der Staten Generaal, vergaderjaar 1995/1996. Den Haag: Sdu, 1996.
- Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Getherapie*. 25 973, nr.2. Tweede Kamer, vergaderjaar 1998/1999.
- Modell B. Biochemical neonatal screening. *British Medical Journal* 1990;300:1667-1668.
- Montgomery J. The rights and interests of children and those with a mental handicap. In: Clarke A, ed., *Genetic counselling. Practice and principles*. London/New York: Routledge, 1994, 208-222.
- Motta ELA da, Alegretti JR, Barakat EC, et al. High implantation and pregnancy rates with transfer of human blastocysts developed in preimplantation stage one and blastocyst media. *Fertility and Sterility* 1998;70:659-663.
- Motulsky AG. Predictive genetic diagnosis. *American Journal of Human Genetics* 1994;55:603-605.
- Munné S, Magli C, Adler A, et al. Treatment-related chromosome abnormalities in human embryos. *Human Reproduction* 1997;12:780-784.
- Munné S, Magli C, Bahce M, et al. Preimplantation diagnosis of the aneuploidies most commonly found in spontaneous abortions and live births: XY, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:1459-1466.
- Murphy TF. Abortion and the ethics of genetic sexual orientation research. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 1995;4:340-350.
- Murphy TF, Lappé MA, eds., *Justice and the Human Genome Project*. Berkeley/Los Angeles/London: University of California Press, 1994.
- Murray J, Cuckle H, Taylor G, et al. Screening for fragile X syndrome: information needs for health planners. *Journal of Medical Screening* 1997;4:60-94.
- Nance WE. Parables. In: Bartels DM, LeRoy BS, Caplan AL, eds., *Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling*. New York: Aldine de Gruyter, 1993, 89-94.
- National Advisory Board on Ethics in Reproduction: Report on human cloning through embryo splitting: an amber light. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1994;4:251-282.
- National Advisory Council for Human Genome Research. Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 1994;271:785.
- Nationale Commissie AIDS-Bestrijding. *Vrouwen en AIDS*. 1991.
- Neal RV, Swanson ML, Gong Y, Daikoku NH. Successful triplet pregnancy in a 51-Year-old woman after oocyte donation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997;14:412-413.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Prenatale diagnostiek: De grenzen verkend*. 1993;
- Newman B, Mu H, Butler LM, et al. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:915-921

- Nijs M, Geerts L, Roosendaal E van, et al. Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility* 1993;59:1245-50.
- Nota 'Preventie Aangeboren Afwijkingen'. Nota van de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Rijswijk, 1987.
- Nuffield Council on Bioethics. Genetic screening. Ethical issues. (London, 1993.)
- Nussbaum MC. The fragility of goodness. Luck and ethics in greek tragedy and philosophy. Cambridge University Press 1986.
- Ommen GJB van. DNA testing and screening in neuromuscular disease (NMD). In: Genetic Screening, Genetic Diagnosis and Therapy. International Expert meeting. 29 & 30 April, 1 May 1994, Baarn, The Netherlands.
- O'Neill O. Begetting, bearing and rearing. In: O'Neill O, Ruddick W, eds., Having children. Philosophical and legal reflections on parenthood. Oxford University Press 1979.
- O'Neill O, Ruddick W, eds., Having children. Philosophical and legal reflections on parenthood. Oxford University Press 1979.
- Overall C. Selective termination of pregnancy and women's reproductive autonomy. Hastings Center Report 1990, may/june, 6-11.
- Oxtoby MJ. Perinatally acquired HIV-infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:609-619.
- Parsons E, Bradley D. Ethical issues in newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. The question of informed consent. In: Clarke A, ed. Genetic counseling. Practice and principles. London/New York: Routledge, 1994, 95-112.
- Paulson RJ, Thornton MH, Francis MM, Salvador HS. Successful pregnancy in a 63-year-old women. *Fertility and Sterility* 1997;67:949-951.
- Pembrey M. Embryo therapy: is there a clinical need? In: Bromham D, Dalton M, Jackson J, et al., eds., Ethics in reproductive medicine. London: Springer Verlag, 1992, 11-20.
- Pembrey ME. In the light of preimplantation genetic diagnosis: some ethical issues in medical genetics revisited. *European Journal of Human Genetics* 1998;6:4-11.
- Pennings G. The 'double track' policy for donor anonymity. *Human Reproduction* 1997;12:2839-2844.
- Pergament E, Bonnicksen A. Preimplantation genetics: a case for prospective action. *American Journal of Medical Genetics* 1994;52:151-157.
- Persson J, Peters G, Saunders D. Is ICSI associated with risk of genetic disease? Implications for counseling, practice and research. *Human Reproduction* 1996;11:921-924.
- Petchesky RP. Abortion and women's choice: the state, sexuality and reproductive freedom. New York: Longman, 1984.
- Pier GB, Grout M, Zaidi T, et al. Salmonella typhi uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 1998;393:79-82.
- Plachot M. Choosing the right embryo: the challenge of the nineties. *Journal of In Vitro Fertilisation and Embryo Transfer* 1989;6:193-194.
- Plato. *Constitutie Politeia* vertaald door Gerard Koolschijn. Amsterdam: Athenaeum - Polak & Van Gennep, 1991.
- Porreco RP, et al. Multifetal reduction of triplets and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 1991;78:335-338.
- Post S. Selective abortion and gene therapy: reflections on human limits. *Human Gene Therapy* 1991;2:229-233.
- Postmus PE, Barneveld TA. Roken en longkanker: een overzicht. *Tijdschrift Kanker* 1995;19,nr.2:6-8.
- Presymptomatische DNA-diagnostiek voor erfelijke, later in het leven optredende, ziekten. Rotterdam: PAOG, 1996.
- President's Commission. Screening and counseling for genetic conditions. The ethical, social, and legal implications of genetic screening, counseling, and education programs. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office, 1993.
- Pronk JC, Beemer FA, Geraedts JPM, et al., red., *Medische Genetica*, vijfde, geheel herziene druk. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1994.
- Quarrell O, Tyler A, Upadhyaya M, et al., Exclusion testing for Huntington's disease in pregnancy with a closely linked DNA marker. *Lancet* 1987;1:1281-1283.
- Raymond JG. Fetalists and feminists: they are not the same. In: Spallone P, Steinberg DL, eds., *Made to order: the myth of reproductive and genetic progress*. Oxford: Pergamon Press, 1987, 58-65.

- Recommendation NR (92)3 of the Committee of Ministers to member states on genetic testing and screening for health care purposes. *International Journal of Bioethics* 1992;3:255-257.
- Reijo R, Lee T-Y, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nature Genetics* 1995;10:383-393.
- Reinders JS. De bescherming van het ongeboren leven. Morele en godsdienstige overwegingen bij experimenten met menselijke embryo's. Baarn: Ten Have, 1993.
- Reinders JS, Wisse EM. Toenemende beschermwaardigheid van ongeboren leven? *Filosofie en Praktijk* 1992, nr.2, 60-78.
- Reubinoff B, Shushan A. Preimplantation diagnosis in older patients. To biopsy or not to biopsy? *Human Reproduction* 1997;11:2071-2078.
- Robert JM, Dorche C, Guibaud P, Plauchu H, Cordier M. The Lyon experience in neonatal screening for muscular dystrophy: the attenuation of critics. In: Knoppers BM, Laberge CM, eds., *Genetic screening*. Amsterdam, etc.: Excerpta Medica 1990, 27-31.
- Roberts R. Molecular genetics and its application to cardiac muscle disease. *Sports Medicine* 1997;23:1-10.
- Robertson JA. Ethical and legal issues in preimplantation genetic screening. *Fertility and Sterility* 1992; 57:1-11.
- Robertson JA, Schulman JD. Pregnancy and prenatal harm to offspring: the case of mothers with PKU. *Hastings Center Report*, August 1987, 23-32.
- Robie GP, et al. Selective delivery of an acardiac, acephalic twin. *New England Journal of Medicine* 1989;320:512-513.
- Rochat RW, Koonin LW, Atrash HK et al. Maternal mortality in the United States. *Obstetrics and Gynaecology* 1988;72:91-97.
- Rojansky N, Schenker JG. Ethical aspects of assisted reproduction in AIDS patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1995;12:537-542.
- Rosenberg T, Jacobs HK, Thompson R, Horne JM. Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy - how does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders? *Social Science and Medicine*. 1993;37:541-547.
- Rosner F. Pregnancy reduction in Jewish Law. *Journal of Clinical Ethics* 1990;1:181-186.
- Rowland-Jones SL. Survival with HIV infection: good luck or good breeding? *Trends in Genetics* 1998; 14:343-345.
- Royal College of Physicians. College Report: Ethical issues in clinical genetics. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1991;25:284-288.
- Royal Commission on New Reproductive Technologies. Proceed with care. Final Report of the Royal Commission on New Reproductive Technologies. Volume 1. Minister of Government Services Canada, Ottawa, 1993.
- Royal Commission on New Reproductive Technologies. Proceed with care. Final Report of the Royal Commission on New Reproductive Technologies. Volume 2. Minister of Government Services Canada, Ottawa, 1993.
- Rubenstein D, Thomasma D, Schon E, et al. Germ-line therapy to cure mitochondrial disease: protocol and ethics of in vitro ovum nuclear transplantation. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 1995;4:316-339.
- Ruddick W. Parents and life prospects. In: O'Neill O, Ruddick W, eds., *Having children*. Philosophical and legal reflections on parenthood. Oxford University Press 1979, 124-137.
- Ruff W. Individualität und Personalität im embryonalen Werden. *Theologie und Philosophie* 1970;25-59.
- Ruppel K, Mieth D. Ethische Probleme der Präimplantationsdiagnostik. In: Düwell M, Mieth D, Hrsg., *Ethik in der Humangenetik. Die neueren Entwicklungen der genetischen Frühdiagnostik aus ethischer Perspektive*. Tübingen/Basel: Francke Verlag, 1998, 358-379.
- Ryan MP, French J, Al-mahdawi S. et al. Clinicians' perspective. *British Medical Journal* 1995;310:856-857.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. *Journal of the American Medical Association* 1992;268:1275-1279.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993;341:321-323.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Human Reproduction* 1996;11:2540-2543.

- Schild RL, Plath H, Foedisch HJ, et al. Triplet pregnancy with acardius acranus after preimplantation diagnosis. *Fertility and Sterility* 1998;70:1167-1168.
- Schneider KA, Patenaude AF, Garber JE. Testing for cancer genes: Decisions, decisions. *Nature Medicine* 1995;1:302-303.
- Schover LR, Thomas AJ, Falcone T, et al. Attitudes about genetic risk of couples undergoing in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1998;13:862-866.
- Schroeder-Kurth TM. Vorgeburtliche Diagnostik. In: Wehowsky S, Hrsg., *Das manipulierte Schicksal. Künstliche Befruchtung, Embryotransfer und pränatale Diagnostik*. Frankfurt a.M./München: J. Schweitzer Verlag, 1993, 29-45.
- Schulman J, Black S, Handyside A, Nance W. Preimplantation genetic testing for Huntington disease and certain other dominantly inherited disorders. *Clinical Genetics* 1996;49:57-58.
- Schulman JD, Edwards RG. Preimplantation diagnosis is disease control, not eugenics. *Human Reproduction* 1996;11:463-464.
- Science and Technology Committee. *Human Genetics: The science and its consequences. Volume I. Report and minutes of Proceedings*. London: HMSO, 1995.
- Science and Technology Committee. *Human genetics: The science and its consequences. Third report, Volume I*. London: HMSO, 1995.
- Seibel MM, Seibel SG, Zilberstein M. Gender distribution - not sex selection. *Human Reproduction* 1994; 9:569-570.
- Semprini AE, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-1319.
- Semprini AE, Fiore S, Oneta M, et al. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. Abstracts of the 14th Annual Meeting of the ESHRE, Göteborg 1998. *Human Reproduction* 1998;13, Abstract Book 1:0-176.
- Seoud M, et al. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. *Fertility and Sterility* 1992;57:825-834.
- Sermon K, Goossens V, Seneca S, et al. Preimplantation diagnosis for Huntington's disease (HD): clinical application and analysis of the HD expansion in affected embryos. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:1427-1436.
- Sermon K, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. In: Fauser BCJM, Rutherford AJ, Strauss JF III, Van Steirteghem A, eds., *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. New York/London: Parthenon Publishing, 1999, 409-432.
- Sharpe N. Presymptomatic testing for Huntington disease: is there a duty to test those under the age of eighteen years? *American Journal of Medical Genetics* 1993;46:250-253.
- Shiloh S. Decision-making in the context of genetic risk. In: Marteau T, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996, 82-103.
- Silber S, Nagy Z, Liu J, et al. The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implications for male infertility. *Human Reproduction* 1995;8:2031-2043.
- Silver RK, Helfand BT, Russell TL, et al. Multifetal reduction increases the risk of preterm delivery and fetal growth restriction in twins: a case-control study. *Fertility and Sterility* 1997;67:30-33.
- Simpson JL, Carson SA. Multifetal reduction in high-order gestations: a non-elective procedure? *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:1-2.
- Simpson JL, Liebaers I. Assessing congenital anomalies after preimplantation genetic diagnosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1996;13:170-176.
- Simpson WM, Johnstone FD, Boyd FM, et al. Uptake and acceptability of antenatal HIV-testing: randomised controlled trial of different methods of offering the test. *British Medical Journal* 1998;316:262-267.
- Singer P. *Practical ethics*. Cambridge, 1979.
- Singer P, Kuhse H, Buckle S, Dawson K, Kasimba P, eds., *Embryo experimentation*. Cambridge, etc.: Cambridge University Press, 1990.
- Singer P, Wells D. *The reproductive revolution. New ways of making babies*. Oxford: Oxford University Press, 1984, 131-150.
- Slager E, Schoemaker J, Gerris JMR, red., *Fertiliteitsonderzoek en -behandeling anno 1994*. Oss: Organon Nederland B.V., 1994.

- Slager E, Wildschut HJ, Fauser BCJM, et al., red., *Infertilititeit, Gynaecologie en Obstetrie anno 1998*. Oss: Organon Nederland bv, 1998.
- Smit DJ de, Menko FH, Vugt JMG van, Buist FCD, Faber SGPh, Venneman W. Voorlichting aan zwangeren over erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg* 1992;70:411-417.
- Smith RA. Attitudes of mothers to neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy. *British Medical Journal* 1990;300:1112.
- Spallone P, Steinberg DL, eds., *Made to order: the myth of reproductive and genetic progress*. Oxford: Pergamon Press, 1987.
- Soupart P. Present and possible future research in the use of human embryos. In: Bondeson WB, et al. eds., *Abortion and the status of the fetus*. Dordrecht: Reidel Publishing Company, 1983, 67-104.
- Soussis I, Harper JC, Handyside AH, et al. Obstetric outcome of pregnancies resulting from embryos biopsied for pre-implantation diagnosis of inherited disease. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:784-788.
- Splett J. Empfängnis eines Kindes zum Zwecke der Knochenmarkspende. *Ethische Stellungnahme zum Fallbericht*. *Arzt und Christ* 1990;36:190-192.
- Sram RJ, Bulzyhenkov V, Prilipko L, Christen Y, eds., *Ethical issues of molecular genetics in psychiatry*. Berlin: Springer Verlag, 1991.
- Staessen C, Janssenswillen C, Van den Abbeel C, et al. Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos. *Human Reproduction* 1993;8:1650-1653.
- Staessen C, Van Steirteghem A. The genetic constitution of multinuclear blastomeres and their derivative daughter blastomeres. *Human Reproduction* 1998;13:1625-1631.
- Statham H, Green J, Snowdon C. Mother's consent to screening newborn babies for disease. *British Medical Journal* 1993;306:858-859.
- Stein MD, Rosene KA. Clues to enhancing the identification of human immunodeficiency virus-infected women. In: *Obstetrics and Gynecology* 1992;80:317-320.
- Steinbock B, McClamrock R. When is birth unfair to the child? *Hastings Center Report* 1994;24:15-21.
- Stevens M. Fronto-temporal dementia. A clinical and genetic-epidemiological study. Erasmus University Rotterdam, 1998 (proefschrift).
- Stevens M, Wert G de, Niermeijer MF, et al. Once revealed, no more to be concealed: pitfalls in genetic research on neurodegenerative disease: the case of fronto-temporal dementia. In: Stevens M. *Fronto-temporal dementia. A clinical and genetic-epidemiological study* Erasmus University Rotterdam, 1998 (proefschrift).
- Streicher VJ, Bauman KE, Boat B, et al. The development and formative evaluation of a home-based intervention to reduce passive smoking by infants. *Health Educ Research* 1989;4:225-232.
- Strom CM. Mosaicism and aneuploidy in human pre-embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1996;13:592-593.
- Strong C. *Ethics in reproductive and perinatal medicine. A new framework*. New Haven & London: Yale University Press, 1997.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New England Journal of Medicine* 1997;336:1401-1408.
- Summers P, Campbell J, Miller M. Normal in-vivo development of marmoset monkey embryos after trophectoderm biopsy. *Human Reproduction* 1988;3:389-393.
- Sunderland A, et al. The impact of human immunodeficiency virus serostatus on reproductive decisions of women. *Obstetrics and Gynecology* 1992;79:1027-1031.
- Sutton A. *Prenatal diagnosis: confronting the ethical issues*. London, 1990.
- Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr. Scand.* 1988;77:847-851.
- Sveger T, Thelin T, McNeil TF. Young adults with alpha1-antitrypsin deficiency identified neonatally: their health, knowledge about and adaptation to the high-risk condition. *Acta Paediatr* 1997;86:37-40.
- Task Force on Pediatric AIDS. Education of children with HIV. *Pediatrics* 1991;88:645-647.
- Tauer C. Personhood and human embryos and fetuses. *Journal of Medicine and Philosophy* 1985;10:253-266.
- Testart J, Sèle B. Towards an efficient medical eugenics: is the desirable always the feasible? *Human Reproduction* 1995;10:3086-3090.

- The genetic testing of children. Report of a Working Party of the Clinical Genetics Society (UK). *Journal of Medical Genetics* 1994;31:785-797.
- Thelin T, Sveger T, McNeil TF. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr.* 1996;85:1207-1212.
- Thomassen-Brepols L. Psycho-sociale aspecten van prenatale diagnostiek. 's-Gravenhage: Pasmans, 1985.
- Thomson JJ. A defense of abortion. *Philosophy and Public Affairs* 1971;1:47-66.
- Thornton JG, Hewison J, Lilford RJ, Vail A. A randomised trial of three methods of giving information about prenatal testing. *British Medical Journal* 1995;311:1127-1130.
- Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1993 (proefschrift).
- Tibben A, Stevens M, Wert G de, et al. Preparing for presymptomatic DNA testing for early onset Alzheimer's disease/cerebral haemorrhage and hereditary Pick disease. *Journal of Medical Genetics* 1997;34:63-72.
- Tijmstra Tj. Kennis maakt verantwoordelijk. *Medisch Contact* 1997;52:1578-1581.
- Tijmstra T, Geraedts JPM, Heringa MP. Meningen van vrouwen over eiceldonatie voor pre-embryo-onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1991;135:896-898.
- Torok O, Lapinski R, Salafia CM, et al. Multifetal pregnancy reduction is not associated with an increased risk of intrauterine growth restriction, except for very-high-order multiples. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;179:221-225.
- Tournaye H. Geassisteerde voortplanting en AIDS. *Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek* 1997;11:89-93.
- Twiss SB. Ethical issues in genetic screening. Models of responsibility. In: Bergsma D, ed., *Ethical, Social and Legal Dimensions of Screening for Human Genetic Disease*. March of Dimes, 1974.
- Utiger RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. *New England Journal of Medicine* 1994;331:870-871.
- Vaidya J, Baum M. Benefits and risks of screening mammography in women with BRCA1 and BRCA2 mutations (letter). *Journal of the American Medical Association* 1997;278:290.
- Vandervorst M, Liebaers I, Sermon K, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis is related to the number of available cumulus-oocyte complexes. *Human Reproduction* 1998;13:3169-3176.
- Vasen HFA, Bülow S, Myrholm T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997;40:716-719.
- Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G. Selective reduction in multifetal pregnancies: technical and psychological aspects. *Fertility and Sterility* 1992;57:1012-1016.
- Veatch RM. Voluntary risks to health. The ethical issues. *Journal of the American Medical Association* 1980;243:50-55.
- Vedder AH. HIV-infectie en de toegankelijkheid van de gezondheidszorg. CBG, Utrecht 1991/2.
- Velde ER te. Zwanger worden in de 21ste eeuw: steeds later, steeds kunstmatiger. Utrecht: Rijksuniversiteit 1991 (oratie).
- Verbrugh HA. Gebruik en misbruik van de AIDS-test. In: Vuijsje H, Coutinho R, red., *Dilemma's rondom AIDS*. Amsterdam/Lisse: Swets en Zeitlinger, 1989, 131-149.
- Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen. Persbericht. VNVA-krant mei 1994, 17-18.
- Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en de Zorgverzekeraars Nederland. *Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Indicaties en machtigingen*, 1995.
- Vereniging voor Gezondheidsrecht. Wat mag en wat moet bij erfelijkheidsonderzoek? *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht*. 1991;15:481-488.
- Verkerk PH. Twintig jaar landelijke screening op fenylketonurie in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1995;139:2302-2305.
- Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of common aneuploidies by polar body fluorescent in situ hybridization analysis. *Fertility and Sterility* 1996;66:126-129.
- Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Pregnancy rate following preimplantation testing of polar body aneuploidy in IVF patients of advanced maternal age. Abstracts of the 13th Annual Meeting of the ESHRE, Edinburgh 1997. O-142
- Verlinsky Y, Kuliev A. Human preimplantation diagnosis: needs, efficiency and efficacy of genetic and chromosomal analysis. *Baillières Clinical Obstetrics and Gynecology* 1994;8:177-196.

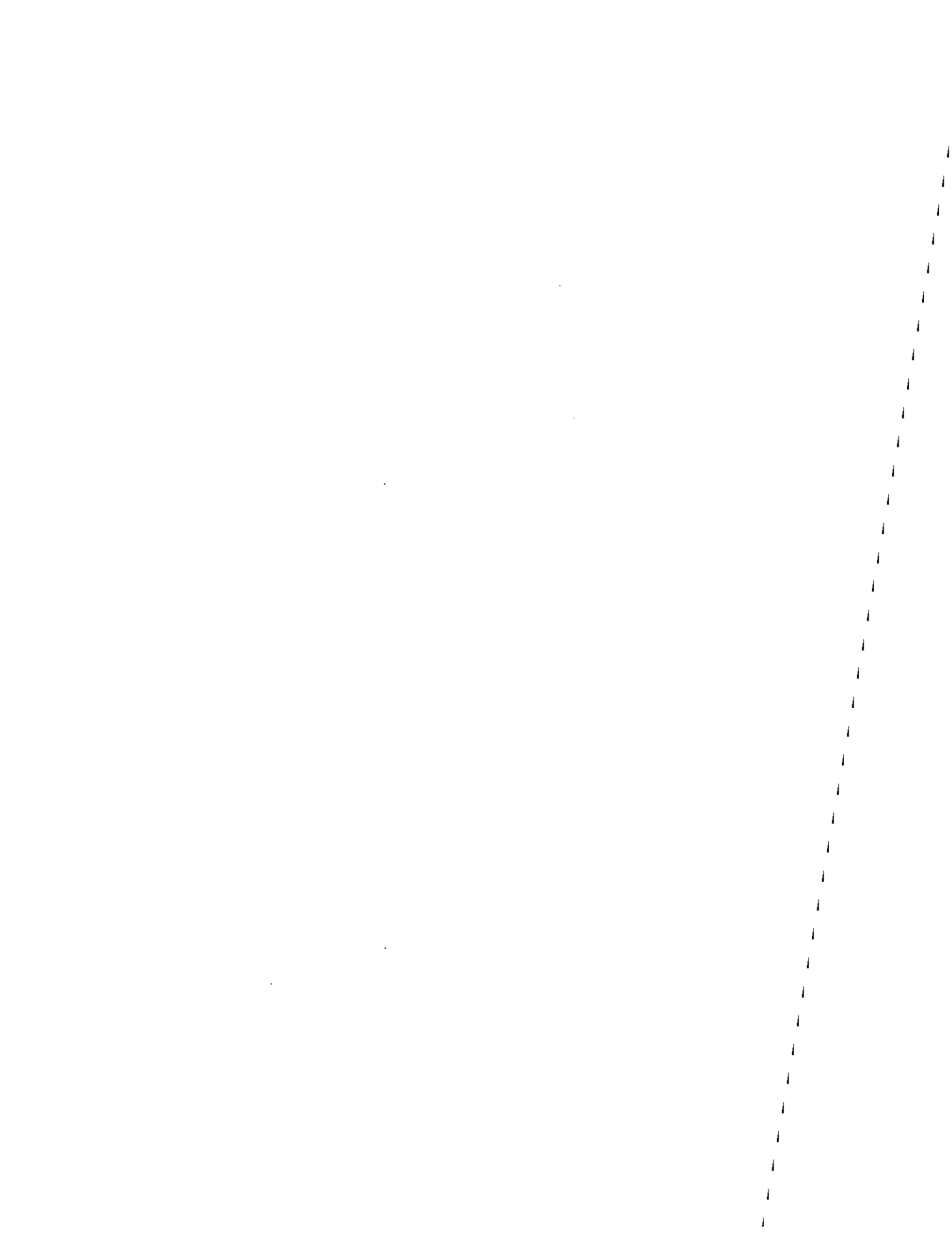
- Verlinsky Y, Munné S, Simpson J, et al. Current status of preimplantation diagnosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997;14:72-75.
- Verlinsky Y, Pergament E, Binor Z, et al. Genetic analysis of human embryos prior to implantation: future applications of in vitro fertilization in the treatment and prevention of human genetic disease. In: Feichtinger W, Kemeter P, eds., *Future aspects in human in vitro fertilization*. Heidelberg: Springer Verlag, 1987, 262-266.
- Verloove-Vanhorick P. Zwanger op oudere leeftijd: gevolgen voor het kind. In: Beets G, Verloove, Vanhorick P, red., *Een slimme meid regelt haar zwangerschap op tijd*. Amsterdam/Lisse: Swets en Zeitlinger, 1992, 44-49.
- Vidal F, Fugger EF, Blanco J, et al. Efficiency of MicroSort flow cytometry for producing sperm populations enriched in X- or Y-chromosome haplotypes: a blind trial assessed by double and triple colour fluorescent in-situ hybridization. *Human Reproduction* 1998;13:308-312.
- Visco FM. Commentary on the ASCO statement on genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:1737.
- Voelker R. The genetic revolution: despite perfection of elegant techniques, ethical answers still elusive. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:2276-2277.
- Vries B de. The fragile X syndrome. Clinical, genetic and large scale diagnostic studies among mentally retarded individuals. Rotterdam, 1997 (proefschrift).
- Vries BA de, Boer van den-Berg van den HMA, Niermeijer MF, Tibben A. Dilemmas in counselling females with the fragile X syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1999;36:167-170.
- Vries H de, Dijkstra M, Kok G. Rookpreventie op school: twee Nederlandse projecten. *Tijdschrift Kanker* 1995;19,nr.2:15-19.
- Vuijsje H, Coutinho R, red., *Dilemma's rondom AIDS*. Amsterdam/Lisse: Swets en Zeitlinger, 1989.
- Wachter M de, red., *Persona. Het persoonsbegrip en de bioethiek*. IGE-Cahier nr.5, Instituut voor Gezondheidsethiek, Maastricht, 1994.
- Wagner TMU, Ahner R. Just a choice or a step in the wrong direction? *Human Reproduction* 1998;13:11-25-1126.
- Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist S. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1990;116:248-251.
- Walters L, Palmer JL. *The ethics of human gene therapy*. New York: Oxford University Press, 1997.
- Walters W, ed., *Human reproduction: current and future ethical issues*. London: Baillière Tindall, 1991.
- Walters W. The artificial induction of abdominal pregnancy. In: Walters W, ed., *Human reproduction: current and future ethical issues*. London: Baillière Tindall, 1991, 731-742.
- Warren MA. *Gendercide. The implications of sex selection*. New Jersey: Rowman & Allanheld, 1985.
- Warwick R. Collections of cord blood. *Lancet* 1997;350:297.
- Watkins H, McKenna W, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1058-1064.
- Weber B. Breast cancer susceptibility genes: current challenges and future promises. *Annals of Internal Medicine* 1996;124:1088-90.
- Weber JL. Know thy genome. *Nature Genetics* 1994;7:343-344.
- Wehowsky S, Hrsg., *Das manipulierte Schicksal. Künstliche Befruchtung, Embryotransfer und pränatale Diagnostik*. Frankfurt a.M./München: J. Schweitzer Verlag, 1993.
- Weingart P, Kroll J, Bayer K. Rasse, Blut und Gene. *Geschichte der Eugenik und Rassenhygiene in Deutschland*. Frankfurt am Main: Suhrkamp Verlag, 1988.
- Weir RF, Lawrence SC, Fales E, eds., *Genes and human self-knowledge. Historical and philosophical reflections on modern genetics*. Iowa City: University of Iowa Press, 1994.
- Welie JYM. Ethiek en wetgeving. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1993;3:66-67.
- Wells D, Sherlock JK. Strategies for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders by DNA amplification. *Prenatal Diagnosis* 1998;18:1389-1401.
- Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Persbericht, 12 okt. 1995.
- Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: Beaufort ID de, Dupuis HM, red., *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum, 1988, 427-456.
- Wert G de. Erfelijkheidsadvisering. Taak en kopzorgen van de counselor. In: Have H ten, et al., red., *Ethiek en recht in de gezondheidszorg*. Kluwer, 1990, XVI, 101-118.

- Wert G de. Prenatale diagnostiek en selectieve abortus. Enkele ethische overwegingen. In: Have H ten, et al., red., *Ethiek en recht in de gezondheidszorg*, 1990, Deel XVI, 121-153.
- Wert G de. Synthesis report no.1 project: Biosphere and the economy: artificial reproduction - ethical and social issues. Commission of the European Communities, Brussels, 1990.
- Wert G de. Pre-implantatie diagnostiek, selectieve implantatie en ethiek. In: Wert G de, Beaufort I de, red., *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991, 75-112.
- Wert G de. De oorlog tegen kanker, de jacht op kankergenomen en de speurtocht naar de ethiek. *Tijdschrift Kanker* 1994;18,nr.2:41-55.
- Wert G de. Reductie van de meerlingzwangerschap: enkele ethische beschouwingen. In: Wachter M de, red., *Persona. Het persoonsbegrip en de bioethiek*. IGE-Cahier nr.5, Instituut voor Gezondheidsethiek, Maastricht, 1994, 149-200. (niet gepubliceerd)
- Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. Verschuivende grenzen. I. *Nederlands Tijdschrift voor Gynaecologie en Obstetrie* 1995;108:234-240.
- Wert G de. Voortplantingstechnologie en ethiek. Verschuivende grenzen II. *Nederlands Tijdschrift voor Gynaecologie en Obstetrie* 1995;108:313-325.
- Wert G de. Ethik der Praeimplantationsdiagnostik: Ein gordischer Knoten. *Biomedical Ethics. Newsletter of the European Network for Biomedical Ethics* 1996;1,no.1:9-13.
- Wert G de. Predictief testen op p53-mutaties: ethische overwegingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;140:1350-1353.
- Wert G de. Screening op dragerschap van cystische fibrose. Een ethisch commentaar. *Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie* 1996;109:1-8.
- Wert G de. ICSI en erfelijke mannelijke vruchtbaarheidsstoornissen. Een ethisch commentaar. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1997;7:54-56.
- Wert G de. Kloneren bij de mens: ethische reflecties bij mogelijke toepassingen. In: *Verslag Symposium Kloneren*. Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Nederlands Instituut voor Biologie, 1998, 33-36.
- Wert G de, Beaufort ID de, red., *Op de drempel van het leven. Ethische problemen rond bevruchting, abortus en geboorte*. Baarn: Ambo, 1991.
- Wert G de, Engel G. Erfelijkheidsvoorlichting als instrument van bevolkingseugenetica? *Medisch Contact* 1988;43:843-845.
- Wert G de, Evers J.L.H. Eiceldonatie: de schaarse voorbij? *Ethische overwegingen*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1993;137:2155-2158.
- Wert G de, Geraedts J.P.M. IVF, pre-embryo-research en ethiek. *Metamedica* 1988;76:106-123
- Wert G de, Heineman M.J. Hulp bij voortplanting in tijden van AIDS, een moreel dilemma. *Tijdschrift voor Fertiliteitsonderzoek* 1993;7,nr.4,Bijlage:1-28.
- Wert G de, Wachter M de. Mag ik Uw genenpaspoort? *Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting*. Baarn: Ambo, 1990.
- Wert D. Lessons from an international survey of medical geneticists. In: Sram R.J., Bulayshenkov V., Prilik L., Christen Y., eds., *Ethical issues of molecular genetics in psychiatry*. Berlin: Springer Verlag, 1991, 61-86.
- Wert D.C. Professional perspectives: a survey of Canadian providers. *Health Law Journal* 1995;3:59-130.
- Wert D.C., Fanos J.H., Reilly P.R. Genetic testing for children and adolescents. Who decides? *Journal of the American Medical Association* 1994;272:875-881.
- Wert D.C., Fletcher J.C., eds., *Ethics and human genetics: a cross-cultural perspective*. Heidelberg: Springer Verlag, 1989.
- Wert D.C., Fletcher J.C. International perspectives on voluntary versus mandatory screening and third party access to test results. In: Knoppers B.M., Laberge C.M., eds., *Genetic screening: from newborns to DNA typing*. Amsterdam-New York-Oxford: Excerpta Medica 1990, 243-256.
- Wert D.C., Fletcher J.C. Proposed: an international code of ethics for medical genetics. *Clinical Genetics* 1993;44:37-43.
- Wetenschappelijk Instituut voor het CDA: *Genen en Grenzen*, Den Haag 1991.
- Wever C., Pos A. Amoreel roken. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Politiek*, nov. 1996, 12-15.
- Wexler N. Clairvoyance and caution. In: Kevles D., Hood L., eds., *The Code of Codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge, etc.: Harvard University Press, 1992, 211-244.

- Wikler DJ. Persuasion and coercion for health. Ethical issues in government efforts to change life-styles. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1978;56:303-338.
- Wilfond BS, Nolan K. National policy development for the clinical application of genetic diagnostic technologies. Lessons from Cystic Fibrosis. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:2948-2954.
- Willemsen R, Mohkamsing S, De Vries B, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome. *Lancet* 1995;345:1147-1148.
- Willigenburg T van. Hermeneutiek kan niet zonder kritiek. Over de grenzen van het morele beroep op de 'biologische natuur'. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1995;5:13-17.
- Willigenburg T van. Ethiek: denken tegen vooroordelen. Over verborgen moralismen en rationaliteit. Utrecht: Stichting Socrates, 1997 (oratie).
- Willigenburg T van, Burg W van der, eds., *Reflective equilibrium. Essays in honor of Robert Heeger*. Dordrecht, etc.: Kluwer Academic Publishers, 1998.
- Wijziging van de Wet inzake medische experimenten in verband met regels inzake handelingen met menselijke embryo's en geslachtscellen. Tweede Kamer, Vergaderjaar 1993-1994, 23 016, nr.5.
- Wingerson L. Mapping our Genes. *The Genome Project and the Future of Medicine*. Plume, 1991.
- Wolf DP. Genetic manipulation by nuclear transfer. Special Issue: Abstracts from Second International Symposium on Preimplantation Genetics. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997;14:480.
- Wolff G. Die ethischen Konflikte durch die humangenetische Diagnostik. *Ethik in der Medizin* 1989;1:184-194.
- Wolters WHG, red., *Medische experimenten met mensen. Mogelijkheden en grenzen*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1980.
- World Federation of Neurology: Research Committee Research group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington disease molecular genetics predictive test. *Neurol Sci* 1989;94:327-332.
- World Medical Association proposal on predictive medicine. *Bulletin of Medical Ethics*, nov. 1995, 5-6.
- Wright S. It's a yo-yo-type of existence. In: Marteau Th, Richards M, eds., *The troubled helix. Social and psychological implications of the new human genetics*. Cambridge: Cambridge University Press 1996, 5-7.
- Wu J, Zhang L, Liu P. A new source of human oocytes: preliminary report on the identification and maturation of human preantral follicles from follicular aspirates. *Human Reproduction* 1998;13:2561-2563.
- Wulfsberg EA, Hoffmann DE, Cohen MM. Alpha1-antitrypsin deficiency. Impact of genetic discovery on medicine and society. *Journal of the American Medical Association* 1994;271:217-222.
- Xu K, Tang Y, Grifo J, et al. Primer extension preamplification for detection of multiple genetic loci from single human blastomeres. *Human Reproduction* 1993;8:2206-2210.
- Yagel S, Anteby E. A rational approach to prenatal screening and intervention. *Human Reproduction* 1998;13:1126-1127.
- Yarborough M, Scott JA, Dixon LK. The role of beneficence in clinical genetics: non-directive counseling reconsidered. *Theoretical Medicine* 1989;10:139-149.
- Zwart H. De morele betekenis van onze biologische natuur: ethische aspecten van postmenopauzaal moederschap. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 1994;4:39-42.
- Zwieten M van, Have H ten. Genetisering: een nieuw concept. *Medisch Contact* 1998;53:398-400.

CURRICULUM VITAE

Guido de Wert werd geboren op 16 april 1959 te Heerlen. Na het behalen van het diploma gymnasium alfa studeerde hij theologie, met als afstudeerrichting ethiek (1984, cum laude). Hij is sedert 1984 als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Instituut voor Gezondheidsethiek te Maastricht, en sinds 1994 tevens universitair docent gezondheidsethiek aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hij is lid van de commissie Medisch-Ethische Aangelegenheden van het academisch ziekenhuis Maastricht, en van een aantal commissies van de Gezondheidsraad, waaronder de Commissie Wet Bevolkingsonderzoek en de Beadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht.



De explosieve ontwikkeling van de voortplantingstechnologie en het erfelijkheidsonderzoek roept voortdurend ethische vragen op – ‘Mag alles wat kan?’ De auteur verschaft door een systematische analyse van ethische problemen meer helderheid.

In het eerste deel komen actuele problemen op het terrein van de voortplantingsgeneeskunde aan de orde. Wat zijn bijvoorbeeld de morele implicaties van de AIDS-epidemie voor de toegang tot In Vitro Fertilisatie? Mogen IVF-dokters van wensouders verlangen dat zij eerst de HIV-test ondergaan? Ook gaat de auteur in op de vraag of postmenopauzale vrouwen recht hebben op een kind. Tenslotte komt de ethische problematiek van meerlingzwangerschappen aan de orde. Wat te doen als men een meerling teveel van het goede vindt? Is een ‘halvering’ ervan de oplossing?

Het tweede deel van het boek bevat capita selecta met betrekking tot de ethiek van erfelijkheidsvoorlichting en -onderzoek. In toenemende mate is voorspellend genetisch onderzoek mogelijk bij gezonde mensen naar de aanleg voor later in het leven optredende ziekten, zoals erfelijke vormen van kanker. Is dergelijk onderzoek aanvaardbaar, en zo ja, onder welke voorwaarden? En wat te denken van voorspellend onderzoek bij kinderen, die nog niet zelf kunnen beslissen? Mogen de ouders beslissen, of heeft de arts een eigen verantwoordelijkheid?

Verbindende schakel tussen de beide delen is een ethische reflectie op genetisch onderzoek bij reageerbuisembryo's.

