

Raadgevend Comité voor Bio-ethiek

Advies nr. 3 d.d. 17 november 1997 betreffende de geslachtskeuze

*Vraag tot Advies van de Vlaamse Minister van Financiën, Begroting en
Gezondheidsbeleid, 29 maart 1996*

“Over de gehele wereld bestaan er enkele tientallen klinieken voor geslachtskeuze. De meeste klinieken bevinden zich in de Verenigde Staten, Azië en het Midden-Oosten. In januari 1993 werd in Londen de eerste "Gender Clinic" in Europa geopend. Ook de eerste Nederlandse kliniek is inmiddels een feit. In november 1995 werd in de media bekend gemaakt dat de oprichters van deze Nederlandse kliniek plannen hadden om een dergelijke kliniek in Vlaanderen op te richten.

Welke technieken bestaan er in de huidige stand van de medische wetenschap inzake geslachtskeuze? Wat is hun betrouwbaarheid?

Welke zijn de medische indicaties, waarvoor deze technieken kunnen worden aangewend? Zijn er naast strikt medische indicaties nog andere indicaties denkbaar?

Wat zijn de risico's verbonden aan deze techniek voor het niet geboren leven, voor het individu, voor groepen in de samenleving en voor de samenleving als zodanig?

Zijn deze risico's van die aard dat een ongecontroleerde toepassing van deze technieken niet verantwoord is?

Biedt het bestaande recht mogelijkheden om ongewenste toepassingen van deze technieken te voorkomen of te bestrijden? Zo neen, is er aanleiding om wetgevend op te treden of om op andere wijze de totstandkoming van regels ter voorkoming van ongewenste toepassingen te verwezenlijken (bv. gedragscodes; medische deontologie e.d.)?

Zijn er desbetreffend aanknopingspunten te vinden in het beleid dat wordt gevoerd in Engeland en Nederland waar dergelijke klinieken reeds bestaan?”

Vooraf

Het Comité heeft de vragen van de minister, Mevrouw Wivina Demeester-De Meyer, onderzocht en brengt hiermee een advies uit.

Het Comité is van oordeel dat de geslachtskeuze om niet medische redenen bijzonder complexe ethische problemen oproept. In het Comité kan men grosso modo drie visies terugvinden wat betreft de geslachtskeuze om niet medische redenen. Sommige leden verwerven radicaal elke vorm van geslachtskeuze om niet medische redenen, andere leden

zijn er voorstander van terwijl nog andere leden het slechts aanvaarden onder bepaalde voorwaarden. Het is daarom noodzakelijk de nodige tijd te nemen om te komen tot een doorgedreven analyse en een diepgaande ethische discussie, waarbij ook aandacht wordt besteed aan de psychologische en sociale implicaties van de geslachtskeuze om niet medische redenen.

Dit belet echter niet dat het Comité voorstelt nu reeds een stand van zaken op te maken i.v.m. de verschillende methoden inzake geslachtskeuze om medische redenen (een “State of the Art”) en een advies i.v.m. het gebruik van deze methoden om medische redenen voor te stellen. Tezelfdertijd stelt het Comité voor dat een meer uitgebreide beperkte Commissie zal worden opgericht, met het doel het ethisch debat inzake het gebruik van geslachtskeuze om niet medische redenen voldoende interdisciplinair en ten gronde te kunnen voeren.

Advies

1. Welke technieken bestaan er in de huidige stand van de medische wetenschap inzake geslachtskeuze? Welke zijn de medische indicaties waarvoor deze technieken kunnen worden aangewend? Wat is hun betrouwbaarheid?

I.v.m. de problematiek van de geslachtskeuze bestaan er op dit ogenblik twee grote typen van methoden, m.n. de pre- en postconceptionele methoden. Daarnaast spreekt men ook over de zgn. natuurlijke methoden (bv. speciale voeding e.d.). Deze laatste zijn echter totaal onbetrouwbaar.

1.1. Preconceptionele methoden: spermaselectie

Spermaselectie gebeurt met het oog op het scheiden van de spermatozoa die drager zijn van een Y-chromosoom (met het oog op de geboorte van een jongen) én de spermatozoa die drager zijn van een X-chromosoom (met het oog op de geboorte van een meisje). De verschillende geteste technieken hanteren verschillende principes:

1. ofwel het gewicht (het gewicht van de Y spermatozoa is 3% minder dan dat van de X spermatozoa)
2. of de snelheid (cfr. de methode van Ericsson waarop verder wordt ingegaan)
3. of de fluorescerende kleuring van de spermatozoa.

De inseminatie kan dan gebeuren met verrijkte spermatozoa met Y, als men een jongen wenst, of met X, als men een meisje wenst.

Indien er een geschikte en volledig betrouwbare methode bestond om in het ejaculaat de X en Y dragende spermatozoa van elkaar te scheiden, dan zou dit toelaten om geslachtsgebonden aandoeningen te voorkomen. Het merendeel van deze ziekten zijn te wijten aan mutaties van genen, gelokaliseerd op het X chromosoom. De meisjes hebben twee X chromosomen. Wanneer één van deze chromosomen het gemuteerde gen draagt, dan zal de betrokkene meestal niet aangetast zijn door de genetische afwijking. Ze zal wel de ziekte op haar zonen kunnen overdragen. In koppels met een verhoogd risico op een

ernstige X-

spermatozoa of - indien nodig - zouden dergelijke spermatozoa gebruikt kunnen worden voor medisch begeleide voortplanting zoals In Vitro Fertilisatie. In de laatste decennia werden verschillende procedures uitgetest waarbij o.m. Sephadex-filtratie of passage door een albuminegradiënt werden uitgetest. Geen van deze methoden kan gebruikt worden ter preventie van geslachtsgebonden aandoeningen omdat de betrouwbaarheid zeer ontoereikend is, alhoewel ze een zekere verrijking in X en Y spermatozoa toelaat. Meer recent werd een methode beschreven om X- en Y-spermatozoa te scheiden na fluorescerende kleuring van de spermatozoa gevolgd door een flow-cytometrische analyse en scheiding. De gesorteerde fracties bevatten 82% X-spermatozoa of 75% Y-spermatozoa. De verrijking zou te laag zijn voor inseminatie met het doel geslachtsgebonden erfelijke ziekten te voorkomen. Deze methode kan eventueel wel gebruikt worden om een groter aantal vrouwelijke embryo's te bekomen na In Vitro Fertilisatie. Het uiteindelijke geslacht van de embryo's moet dan nog bepaald worden. Bepaalde onderzoekers hebben ook bedenkingen geuit i.v.m. de methode waarbij potentiële mutagene stoffen (het fluorochroom en de laserstralen) gebruikt worden.

De meest gebruikte methode is de zgn. Ericsson methode, waarbij vooral de snelheid van de bewegende zaadcellen een indicatie is voor de geslachtsbepaling (cfr. Ericsson, R.J., Langevin, C.N. and Nishino, M., Isolation of fractions rich in human Y sperm, in Nature, 1973, 246, 421-424). Het gebruik van deze methode leidde tot geen noemenswaardige schadelijke gevolgen voor het embryo of het kind. Het slaagpercentage bedraagt 80 à 85% voor de keuze van het mannelijk geslacht en nog minder voor de keuze van het vrouwelijk geslacht (uiteraard bedraagt de natuurlijke kans op een meisje of een jongen ongeveer 50%).

Evaluatie: deze technieken worden in België niet toegepast. Ze zijn niet duur. Ze zijn evenwel weinig betrouwbaar. Deze methode biedt dus geen voldoende waarborgen om medisch verantwoord toegepast te worden.

1.2. De postconceptionele methoden

We bespreken achtereenvolgens de prenatale diagnostiek en de recente ontwikkelingen inzake onderzoek bij het embryo-in-vitro, de zgn. pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD).

1.2.1. Prenatale diagnostiek

Conventionele prenatale diagnose laat toe het geslacht van het kind te bepalen na karyotypering van foetaal materiaal. Het resultaat is beschikbaar tijdens het eerste trimester van de zwangerschap na onderzoek van chorionvlokken of tijdens het tweede trimester van de zwangerschap na onderzoek van de amnioncellen bekomen na vruchtwaterpunctie. De toepassing van deze technieken vereist een nauwe samenwerking tussen verloskundigen en genetische centra.

Welke zijn de indicaties voor geslachtsbepaling door prenatale diagnostiek? Verschillende erfelijke aandoeningen zijn gebonden aan het geslacht, bijvoorbeeld Duchenne musculaire

dystrofie en het fragiele X syndroom. Doorgaans zijn personen van het mannelijk geslacht aangetast. De meerderheid van deze ziekten zijn immers te wijten aan genmutaties op het X chromosoom. De vrouw heeft twee X chromosomen, waardoor het gezonde X chromosoom compenseert en de ziekte zich meestal niet ontwikkelt. De afwezigheid van een gen of de aanwezigheid van een abnormaal gen op het X chromosoom kan dan ook ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van de jongen. In de afgelopen jaren werd het door DNA-analyse mogelijk een uitspraak te doen over het al dan niet aangetast zijn van de vrucht. In een aantal gevallen is een precieze diagnosestelling evenwel niet mogelijk. Ernstige, onbehandelbare, X-gebonden erfelijke aandoeningen zijn een indicatie voor prenatale diagnose door geslachtsbepaling. Als het een jongen blijkt te zijn, kunnen de ouders die daartegen geen ethische bezwaren hebben, opteren voor een zwangerschapsafbreking, maar men kan het onderscheid niet maken tussen een aangetaste en niet-aangetaste jongen. Dit heeft tot gevolg dat de zwangerschap ook kan worden afgebroken voor een niet-aangetaste jongen.

Evaluatie: De preventie van ernstige geslachtsgebonden aandoeningen via prenatale diagnose is betrouwbaar. De risico's op een vergissing zijn zo goed als nihil. Hiervoor komen slechts centra voor menselijke erfelijkheid met voldoende gekwalificeerd personeel in aanmerking. Het operationeel maken van de toepassing van dergelijke methoden kan daarentegen zeer kostbaar zijn.

1.2.2. Pre-implantatie genetische diagnose (PGD)

Pre-implantatie genetische diagnose (PGD) voor geslachtsbepaling veronderstelt drie stappen: een in vitro fertilisatie (IVF), een geslachtsbepaling van het embryo en de transfer van het embryo in de baarmoeder van de vrouw. PGD laat dus toe het geslacht te bepalen vooraleer het embryo te transfereren naar de baarmoeder. PGD is nog altijd een experimentele techniek die wereldwijd in een beperkt aantal centra wordt toegepast. Een belangrijk verschil met prenatale diagnostiek is dat het genetisch onderzoek bij PGD aan de eigenlijke zwangerschap vooraf gaat.

Op meercellige (tot 8-cellige) embryo's wordt b.m.v. micromanipulatietechnieken één of uitgevoerd worden b.m.v. polymerase-kettingreactie (PCR) of nu vooral bij middel van fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH).

PCR dient te gebeuren met X- en Y-specifieke probes en vereist specifieke voorzorgen om DNA-contaminatie te voorkomen.

Geslachtsbepaling wordt nu vooral uitgevoerd met FISH waarbij X- en Y-chromosoom specifieke centromeerprobes in-vitro gemerkt worden met een fluorochroom. Er wordt dan nagegaan of er in de blastomeren 2 X-chromosomen aanwezig zijn (vrouwelijk embryo) of zowel een X- als een Y-chromosoom (mannelijk embryo). Deze FISH-procedure neemt slechts enkele uren in beslag, zodat ze voor PGD gebruikt kan worden. FISH is niet onderhevig aan contaminatie en staat toe afwijkingen van het normaal aantal chromosomen n hoge betrouwbaarheid. FISH (of PCR) wordt in 10 tot 20 centra in de wereld toegepast voor geslachtsbepaling op pre-

implantatie embryo's.

Er zijn op dit ogenblik een 100-tal kinderen geboren na toepassing van pre-implantatie genetische diagnose. Gezien het een recent ontwikkelde procedure is, wordt in geval van zwangerschap toch een conventionele prenatale diagnose voorgesteld ter bevestiging van de pre-implantatiediagnostiek. Het is daarenboven ook noodzakelijk om de veiligheid van PGD verder te beoordelen door prospectief follow-up onderzoek van de kinderen, geboren na PGD.

Evaluatie: tot op heden blijkt de test zeer betrouwbaar. De kosten van de procedure zijn echter zéér hoog. PGD gebeurt alleen in geval van zware erfelijke aandoeningen. Geslachtsbepaling via PGD is alleen aangewezen, als geen precieze diagnose van de erfelijke ziekte mogelijk is. De methode is zwaar belastend omwille van de toepassing van IVF.

Aangezien de twee post-conceptionele methoden het menselijk embryo manipuleren en soms tot diens vernietiging leiden, herinneren sommige leden aan hun ethische bezwaren tegen deze technieken, waarvan ze oordelen dat ze zijn ingegeven door een zeker eugenisme, wat volgens hen nooit gerechtvaardigd kan worden.

2. Advies over de huidige stand van zaken betreffende geslachtskeuze om medische redenen en over de opportuniteit van klinieken voor geslachtskeuze

Het Comité is van oordeel dat - bij de huidige stand van de wetenschap en de medische technologie - het oprichten van centra voor geslachtskeuze onaanvaardbaar is. De preconceptionele methoden zijn inderdaad onbetrouwbaar en bieden geen enkele garantie voor een goed resultaat.

Het Comité beveelt daarenboven aan het toepassen van de postconceptionele methoden voor geslachtskeuze te beperken tot de preventie van zware geslachtsgebonden aandoeningen. De bepaling van het geslacht is evenwel alleen aangewezen als geen precieze detectie van de aandoening zelf mogelijk is. Het Comité is van oordeel dat hiervoor alleen instellingen in aanmerking komen, waarin zowel een Centrum voor Medisch Begeleide Bevruchting als een Centrum voor Menselijke Erfelijkheid functioneren en nauw samenwerken. Het Comité is van oordeel dat de overheid slechts instellingen met voldoende gekwalificeerd personeel kan erkennen.

Dit advies werd opgemaakt in de beperkte Commissie 96/2, samengesteld als volgt:

Covoorzitters	Coverslaggevers	Leden	Bureaulid
Chr. Hennau-Hublet P. Devroey	N. Becker P. Schotsmans	J.-Ph. Cobbaut G. Evers-Kiebooms M. Roelandt R. Winkler	E. Vermeersch

Externe deskundigen: M. Abramowicz, J.J. Cassiman, L. Roegiers, G.A. Rose, E. Van Mos, A. Van Steirteghem

De documenten van de beperkte Commissie 96/2 worden bewaard als Bijlagen 96/2, op het documentatiecentrum van het Comité, en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.