

From lab to fertility clinic

Citation for published version (APA):

Jans, V. A. A. M. (2020). *From lab to fertility clinic: the welfare of the child and the ethics of introducing new reproductive technologies*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20201111vj>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201111vj](https://doi.org/10.26481/dis.20201111vj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Sinds de geboorte van de eerste reageerbuisbaby, ongeveer veertig jaar geleden, is de ontwikkeling van voortplantingstechnologie snel gegaan. Een wervelwind van innovaties heeft mensen die afhankelijk zijn van medisch geassisteerde voortplanting veel opties gebracht. Het werkveld van voortplantingsgeneeskunde heeft echter ook kritiek gekregen. Dit betreft met name de manier waarop nieuwe technieken worden geïntroduceerd in de kliniek. Volgens critici zou dit op een onzorgvuldige en onverantwoorde manier gebeuren, waardoor er onnodig medische risico's ontstaan voor patiënten en kinderen. Tegen deze achtergrond stel ik de vraag hoe er verantwoord omgegaan kan worden met medische risico's voor kinderen, die het introduceren van nieuwe reproductieve technieken met zich meebrengt. Ik onderzoek deze vraag in dit proefschrift door gebruik te maken van zowel theoretische kaders als empirische bevindingen.

In *hoofdstuk een* leid ik het onderwerp van mijn studie in en bespreek ik de methodologie. De introductie van nieuwe voortplantingstechnieken gaat vaak op basis van *trial and error*: al doende moet blijken wat wel en wat niet werkt. Dat is heel anders dan bij bijvoorbeeld de introductie van nieuwe medicijnen, waarbij vooraf grondig onderzoek plaatsvindt. Bij de introductie van nieuwe voortplantingstechnieken zijn de veiligheidsmaatregelen, zoals preklinisch effectiviteits- en veiligheidsonderzoek, vaak onvoldoende. Hoewel follow-up onderzoek niet wijst op ernstige negatieve gezondheidseffecten als gevolg van het gebruik van reproductieve technieken, wil dat niet zeggen dat de manier waarop nieuwe voortplantingstechnieken nu naar de kliniek worden gebracht geen verbetering zou behoeven. Er zijn potentieel riskante technieken in ontwikkeling, zoals de toepassing van kiembaanmodificatie voor voortplantingsdoeleinden of het gebruik van gameten gecreëerd uit stamcellen. Dat maakt het des te belangrijker om mogelijke gezondheidsrisico's uiterst serieus te nemen.

De European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) heeft een normatief framework voorgesteld voor verantwoorde innovatie op het gebied van medisch geassisteerde voortplanting. Dit framework bestaat uit drie opeenvolgende onderzoeksfasen: (1) preklinisch onderzoek, gebruik makende van dieren en menselijke

embryo's; (2) het introduceren van nieuwe technieken in een klinische onderzoekssetting met registratie van uitkomsten en (3) langdurig follow-up onderzoek. Het is momenteel nog onduidelijk hoe dit normatieve framework in de praktijk te gebruiken en hoe de drie onderzoeksfasen op een ethisch verantwoorde wijze uit te voeren. Dit proefschrift geeft hier invulling aan. Het bevat een ethische toetsing van de huidige innovatiepraktijk van medisch geassisteerde voortplanting en geeft bovendien aanbevelingen voor een verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken.

Om de centrale vraag te beantwoorden heb ik zowel literatuuronderzoek als empirisch onderzoek uitgevoerd. De literatuur bevatte wetenschappelijke en ethische papers over voortplantings- en genetische geneeskunde, naast boeken en internationale overheidsdocumenten over debat en wetgeving rondom voortplantingsgeneeskunde. Om meer inzicht te krijgen in de introductie van de vele voortplantingstechnieken die aan de orde komen in dit proefschrift, zijn er meerder individuele interviews gehouden met experts op het gebied van medisch geassisteerde voortplanting. Verder hebben er twee focusgroepbijeenkomsten plaatsgevonden; de ene met wetenschappers, klinici en ethici en de andere met individuen of koppels die ervaring hadden met medisch geassisteerde voortplanting. Voor de ethische analyse in dit proefschrift is gebruik gemaakt van *Wide Reflective Equilibrium*, een methode die zowel normatieve en achtergrondtheorieën als bevindingen en intuïties uit de praktijk meeneemt.

Preklinisch onderzoek, waaronder dieronderzoek, wordt steeds vaker gezien als cruciaal onderdeel van de verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken. Tegelijkertijd klinkt in de maatschappij en de politiek een steeds luidere oproep om minder dieronderzoek uit te voeren. Deze twee ontwikkelingen lijken haaks op elkaar te staan. Daarom onderzoek ik in *hoofdstuk twee* of het gebruik van dieren in preklinisch onderzoek van nieuwe voortplantingstechnieken moreel acceptabel is en zo ja, onder welke voorwaarden. Vertrekkende vanuit de premisse dat de morele status van dieren niet vergelijkbaar is met die van mensen, beargumenteer ik dat het instrumentele gebruik van dieren voor onderzoek moreel acceptabel is onder de voorwaarden van subsidiariteit en proportionaliteit. Subsidiariteit houdt in dat de voordelen van dieronderzoek niet via andere, moreel minder problematische wegen te verkrijgen zijn. Ik leg uit dat het onaannemelijk is dat alternatieve modellen het dieronderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken geheel

kunnen vervangen. Modellen zoals het gebruik van micro-organismen en *in vitro* cel- en weefselculturen van dieren of mensen kunnen namelijk geen informatie geven over de ontwikkeling van embryo's en foetussen, noch over de gezondheid van (multigenerationele) nakomelingen. Preklinisch dieronderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken voldoet dus aan de voorwaarde van subsidiariteit.

Proportionaliteit houdt in dat de mate van inbreuk op het welzijn van dieren in verhouding moet zijn met de voordelen van dieronderzoek. De belasting voor dieren in onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken is laag vergeleken met andere geaccepteerde vormen van dieronderzoek, zoals in kanker- of brandwondenstudies, of met het gebruik van dieren in de vleesindustrie. De voordelen van dieronderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken beoordeel ik op twee niveaus. Ten eerste: is de waarde van medisch geassisteerde voortplanting belangrijk genoeg om het gebruik van dieren voor onderzoek te rechtvaardigen? Het voornaamste doel is hier om mensen te helpen een genetisch eigen kind te krijgen. Ook al lopen opvattingen over het belang van de genetische band sterk uiteen, het lijkt niet juist om te zeggen dat dit slechts een triviale voorkeur is. Aangezien er verschillende opvattingen zijn over wat een betekenisvol leven inhoudt en teneinde deze diversiteit van opvattingen te respecteren, kan beargumenteerd worden dat de praktijk van medisch geassisteerde voortplanting inderdaad een moreel waardevol doel dient. Als we dit vergelijken met de algemeen aanvaarde opvatting dat het gebruik van dieren voor voedsel acceptabel kan zijn onder (in de praktijk van de bio-industrie maar al te vaak geschonden) voorwaarden, lijkt onderzoek gericht op het verbeteren van medisch geassisteerde voortplanting door het preklinisch onderzoeken van nieuwe voortplantingstechnieken voldoende belangrijk om ook voorwaardelijk gebruik van dieren voor dat doel te accepteren. Ten tweede: is het doel van *onderzoek* naar nieuwe voortplantingstechnieken belangrijk genoeg om dierstudies te rechtvaardigen? Ik stel dat professionals die voortplantingstechnieken aanbieden een gedeelde verantwoordelijkheid hebben voor het welzijn van hun patiënten en de kinderen die zij helpen tot stand te brengen. Onder die verantwoordelijkheid valt ook het testen van de effectiviteit en veiligheid van nieuwe technieken om onnodige medische risico's te beperken. Het belang van dit doel weegt zwaarder dan de beperkte inbreuk op het welzijn van dieren in onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken.

Het gebruik van dieren voor preklinisch onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken voldoet aan de voorwaarden van subsidiariteit en proportionaliteit en is dus, in principe, gerechtvaardigd. In principe, omdat de rechtvaardiging altijd beoordeeld moet worden op per specifiek geval, aangezien de proportionaliteit van dieronderzoek in de praktijk nog steeds afhankelijk is van de specifieke kenmerken van dat onderzoek. Verder blijft het belangrijk, aangezien dieronderzoek onvermijdelijk een morele prijs met zich meebrengt, om de noodzaak van dierproeven zoveel mogelijk te beperken en te streven naar het ideaal van de 3V's (*vervanging* van dierproeven door andere methodes; *vermindering* van het aantal proefdieren zonder in te boeten op informatie; *verfijning* van methodes zodat het welzijn van de dieren verbetert). Hoewel volledige vervanging van dieronderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken niet realistisch is, is het desalniettemin van groot belang om na te denken over mogelijke alternatieven, waaronder het gebruik van menselijke embryo's voor onderzoeksdoelinden.

Onderzoek met menselijke embryo's als alternatief voor dierproeven staat centraal in *hoofdstuk drie*. Is er een ethisch te prefereren volgorde van preklinische onderzoeksstappen in de ontwikkeling en introductie van voortplantingstechnieken? De ESHRE-aanbevelingen stellen dat preklinisch veiligheidsonderzoek, inclusief het gebruik van diermodellen en menselijke embryo's, een vereiste is voor verantwoorde innovatie. De morele gevoeligheid van onderzoek op menselijke embryo's heeft echter geleid tot voorschriften en richtlijnen die studies met menselijke embryo's verbieden wanneer onderzoek niet ook met dieren kan worden uitgevoerd. Ik noem dit de gebruik-eerst-dieren-regel, in het Engels *'Use Animals First'* ofwel de UAF-regel. In onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken vertaalt zich dit in de notie van een 'ideale keten' van preklinische onderzoeksstappen. Onderzoek met menselijke embryo's is alleen dan te overwegen wanneer eerst veelbelovende resultaten eerst bij dieren zijn verkregen, of wanneer het duidelijk is dat dierstudies niets kunnen bijdragen aan het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

Vanuit zuiver wetenschappelijk perspectief bestaat er geen algemeen geprefereerde volgorde van onderzoeksstappen. De optimale manier om een onderzoeksvraag te beantwoorden ligt immers niet van tevoren vast, maar wordt telkens opnieuw bepaald. De uiteindelijke volgorde kan met de UAF-regel overeenstemmen of ervan afwijken. In de praktijk blijkt die regel echter vaak strikter geïnterpreteerd te worden, wat resulteert in de

‘ideale keten’. Het wordt moreel problematisch wanneer ethische onderzoekscommissies vervolgens eisen dat aan menselijk-embryo-onderzoek altijd dieronderzoek vooraf dient te gaan, ook wanneer het dieronderzoek naar verwachting van gering nut is. Verspilling van onderzoeksgeld en -tijd kan het gevolg zijn van deze aanpak, die er ook toe kan leiden dat de voordelen van dieronderzoek niet meer opwegen tegen de inbreuk van het welzijn van de gebruikte dieren.

Ondanks zijn potentiële wetenschappelijke en ethische nadelen blijkt de UAF-regel vaak van toepassing te zijn. Ik ga na welke morele argumenten hieraan mogelijk ten grondslag liggen en weerleg ze. Een eerste mogelijk moreel argument om de UAF regel te behouden is dat menselijke embryo’s in wetenschappelijk onderzoek ‘meer te verliezen hebben’ dan dieren en dat zij daarom als onderzoeksmateriaal de minst gewenste optie zijn. Ik weerleg dit argument als volgt: menselijke preïmplantatie-embryo’s kunnen in tegenstelling tot dieren geen pijn of psychologisch leed ervaren en dus heeft onderzoek geen effect op hun welzijn. Ook een voortijdige dood als vorm van inbreuk op het welzijn vormt geen argument ten faveure van de UAF-regel. Voor zover dieren een bepaalde psychologische connectie hebben tot zichzelf en tot hun toekomstige leven, kan het doden van dieren een inbreuk op hun welzijn vormen. In het geval van menselijke embryo’s is deze psychologische connectie afwezig.

Een tweede mogelijk moreel argument is dat menselijke embryo’s, in tegenstelling tot dieren, een speciale morele status zouden hebben, ongeacht of zij belangen omtrent hun welzijn hebben of niet. Ik beargumenteer dat dieren in het algemeen onder de grens vallen van wat het inhoudt een persoon te zijn, wat betekent dat instrumenteel gebruik onder voorwaarden acceptabel is. Ik stel dat menselijke embryo’s meestal een beperkte morele status toegeschreven krijgen, die toeneemt naarmate het embryo zich verder ontwikkelt. Deze status is relatief laag in vergelijking tot personen, maar niet tot dieren, aan wie zo’n morele status helemaal niet kan worden toegekend. Degenen die de UAF-regel verdedigen zouden dat op grond van dit verschil kunnen doen.

Het derde en laatste morele argument betreft de belangen van eiceldonoren in de gevallen waar het niet mogelijk is embryo’s te gebruiken die zijn overgebleven na een IVF-behandeling, de zogeheten restembryo’s. Ik leg uit dat eiceldonatie voor wetenschappelijk onderzoek mogelijke risico’s kan opleveren voor donoren, zonder dat zij er direct voordeel

van hebben. Aangezien het echter mogelijk is om fysieke risico's te vermijden en sociale risico's te minimaliseren, beargumenteer ik dat deze uitdagingen niet dusdanig groot zijn dat ze doorslaggevend zijn om de UAF-regel te behouden.

Ik concludeer dat de UAF-regel gebaseerd lijkt op de opvatting dat menselijke embryo's een bijzondere morele status hebben, zonder het welzijnspectief in acht te nemen. Wanneer dat wel wordt meegenomen, is het minder duidelijk of de UAF-regel moreel houdbaar is. De kernboodschap blijft dat de stap naar de kliniek pas verantwoord is na adequate preklinische veiligheidsstudies. De UAF-regel kan die kernboodschap in de weg staan, echter zonder dat daar gegronde morele argumenten voor zijn. Mijn advies is om de UAF-regel in wettelijke documenten en zelfregulering te vervangen door een normatief framework dat dierstudies niet *a priori* verkiest boven het gebruik van menselijke embryo's voor onderzoek. Dit houdt ook in dat de notie van een 'ideale keten' in onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken aanpassing behoeft. In lijn hiermee geldt bovendien dat ethische onderzoekscommissies, in protocollen voor het gebruik van menselijke embryo's in preklinisch onderzoek, geen voorafgaande dierstudies moeten eisen die naar verwachting niet (voldoende) informatief zijn of die hogere morele kosten met zich meebrengen dan embryo-onderzoek.

Zoals hierboven al kort genoemd, is het werkveld van medisch geassisteerde voortplanting vaak bekritiseerd voor het introduceren van nieuwe voortplantingstechnieken zonder systematisch preklinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid en zonder follow-up van kinderen die met die technologieën zijn verwekt. In *hoofdstuk vier* beoordeel ik of deze kritiek gerechtvaardigd is en zo ja, hoe het werkveld bij nieuwe technieken dan wel moet omgaan met de veiligheidsrisico's voor kinderen bij het introduceren van nieuwe technieken. Voor de vraag of de kritiek gerechtvaardigd is, heb ik wat betreft de nakomelingen onderzocht of veiligheidsoverwegingen van nakomelingen al dan niet een rol speelden in de geschiedenis van de introductie van nieuwe voortplantingstechnieken. Ik heb hiervoor drie *casestudy's* verricht. Twee *casestudy's* zijn uit het verleden: intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGT). De derde is hedendaags: mitochondriale vervangingstherapie (MRT). Als kader voor de beoordeling gebruikte ik de vier dimensies van het omgaan met onzekere risico's, door Per Sandin geformuleerd in zijn analyse van de structuur van het zogeheten

voorzorgsbeginsel. Als er een bepaalde (1) dreiging is, die (2) onzeker is, dan is er een bepaalde (3) actie (4) vereist.

Uit de casestudy's blijkt dat er inderdaad aandacht is besteed aan de eerste twee dimensies. Zorgen over de veiligheid van nieuwe technieken stonden op de debatagenda en leidden soms tot voorstellen voor concrete veiligheidsmaatregelen (bijvoorbeeld parameters voor spermaselectie bij ICSI). Tegelijkertijd tonen de casestudy's ook aan dat de stap van dimensie twee naar drie (en vier) niet vanzelfsprekend is. Er kan een spectrum geïdentificeerd worden van hoe om te gaan met veiligheidsrisico's voor nakomelingen. Aan de ene kant van het spectrum ligt de 'sterke' interpretatie van het voorzorgsbeginsel: voer bepaalde technieken niet in zolang er onzekerheid bestaat over de veiligheidsrisico's voor nakomelingen. Deze redenering lijkt bijvoorbeeld ten grondslag te liggen aan het Nederlandse moratorium op MESA en TESE, twee chirurgische varianten van ICSI. Het verbod op deze varianten van ICSI werd pas in 2012 (MESA) en 2014 (TESE) opgeheven, nadat er geruststellende veiligheidsgegevens beschikbaar waren gekomen. Aan de andere kant van het spectrum ligt het innovatieprincipe. In tegenstelling tot het voorzorgsbeginsel, waarbij onzekerheid tot actie moet leiden, benadrukt het innovatiebeginsel dat alleen bekende schadelijkheid een reden kan zijn om de toepassing van nieuwe technologieën te beperken. Voorbeelden hiervan zijn het huidige gebruik van ICSI voor niet-mannelijke onvruchtbaarheidsproblemen, PGT-A om de kans op zwangerschap te vergroten, en MRT in de context van 'eicelverjonging', zonder bewezen effectiviteit. Tussen de uitersten in liggen kunnen 'lichtere' vormen van het voorzorgsprincipe geïdentificeerd worden. Hier wordt onzekerheid nog steeds beschouwd als een geldige reden om maatregelen te nemen, maar deze maatregelen hoeven vervolgens niet restrictief te zijn.

Ik concludeer dat aanbevelingen uit de beroepsgroep doorgaans worden opgevat als vrijblijvende suggesties en niet als richtinggevend voor gedeelde professionele verantwoordelijkheid. Vanuit commercieel oogpunt is dit misschien geen probleem. Echter, voor een groot deel van het reproductieve veld, lijkt de benadering in lijn met het innovatieprincipe in strijd met het idee dat professionals in geassisteerde voortplanting de verantwoordelijkheid hebben om rekening te houden met het welzijn van de kinderen die zij helpen te maken. Omgekeerd lijken 'sterke' vormen van het voorzorgsbeginsel lastig te rechtvaardigen vanwege de moreel zwaarwegende belangen van degenen die afhankelijk zijn

van medische hulp bij het krijgen van kinderen. Ik stel daarom een middenpositie voor, die zich kenmerkt door een beleid van systematische voorzorg. Dit betekent dat veiligheidsrisico's verbonden aan de introductie van nieuwe voortplantingstechnieken zoveel mogelijk moeten worden geminimaliseerd. De aanbevelingen die ESHRE heeft gedaan voor verantwoord innoveren in medisch geassisteerde voortplanting (i.e. preklinisch onderzoek, klinisch onderzoek, follow-up onderzoek) kunnen hiervoor als voorbeeld dienen. Verder zouden overheden een belangrijkere rol moeten innemen door juridische kaders te formuleren voor een betere naleving van de aanbevelingen in de beroepspraktijk.

Volgens het framework van ESHRE is langdurig follow-up onderzoek essentieel voor het verantwoord introduceren van voortplantingstechnieken. Hoe kan dit follow-uponderzoek op een moreel verantwoorde wijze uitgevoerd worden? In *hoofdstuk vijf* heb ik twee van de belangrijkste ethische overwegingen hieromtrent onderzocht: de proportionaliteit van de onvermijdelijke lasten en risico's voor deelnemende gezinnen, en de implicaties van het beginsel van respect voor autonomie.

Follow-up onderzoek bij medisch geassisteerde voortplanting betreft het monitoren van de gezondheid van zowel patiënten als nakomelingen in de periode na behandeling. In dit proefschrift heb ik mij uitsluitend gericht op follow-up onderzoek bij nakomelingen, omdat dat uniek is aan de follow-up van voortplantingstechnologie. Ik leg uit dat follow-up (zowel kort- als langdurend) van kinderen die geboren zijn na toepassing van medisch geassisteerde voortplanting belangrijk is voor vier verschillende groepen individuele stakeholders: 1) voor die kinderen zelf, 2) voor hun nakomelingen, 3) voor toekomstige kinderen geboren vanuit die techniek en 4) voor ouders en de samenleving als geheel. Enkele IVF-centra hebben een substantiële bijdrage geleverd aan follow-up onderzoek van voortplantingstechnieken, maar zij zijn nog steeds de uitzondering.

Om de proportionaliteitsvraag te beantwoorden onderzoek ik of de mogelijke voordelen van follow-up opwegen tegen de mogelijke risico's en lasten voor de deelnemers. Over het algemeen bestaat follow-up uit non-invasieve tests, waardoor de medische risico's beperkt zijn. Verder is het mogelijk dat follow-up leidt tot psychologische belasting. Omdat follow-up onderzoek van voortplantingstechnieken voornamelijk onderzoek met minderjarigen betreft, is het van belang rekening te houden met speciale voorwaarden die voor dergelijk onderzoek gelden. Zo wordt onderzoek met minderjarigen als acceptabel

beschouwd wanneer er potentieel voordeel is voor henzelf, de risico's worden geminimaliseerd en het voordeel de risico's compenseert. Is er geen duidelijk voordeel, dan is onderzoek met minderjarigen alleen toegestaan als 1) antwoord op de onderzoeksvraag alleen mogelijk is door onderzoek te doen met minderjarigen (criterium van groepsgebondenheid); en 2) de lasten en risico's voor die minderjarigen minimaal zijn. Omdat alleen onderzoek met kinderen inzicht kan geven in de mogelijke impact op de ontwikkeling van kinderen die zijn verwekt met voortplantingstechnologie, voldoet follow-up van voortplantingstechnieken aan het criterium van groepsgebondenheid. Toch hangt het niveau van risico's en lasten, en daarmee de aanvaardbaarheid van follow-up bij minderjarigen, af van de specifieke onderzoeksvraag en de specifieke onderzoeksfase. Ik stel vast dat dit leidt tot een lastig dilemma: hoewel het belang van follow-up studies het grootst is in de experimentele fase van nieuwe voortplantingstechnieken, zijn de risico's en lasten hier het hoogst.

Wanneer een specifieke follow-upstudie proportioneel bevonden is, is het vervolgens belangrijk om rekening te houden met het beginsel van respect voor autonomie. Dit betekent dat deelname aan onderzoek altijd vrijwillig moet zijn en op basis van goede informatie. Bij follow-up onderzoek met minderjarigen zullen hun ouders deze beslissing moeten nemen. Echter, als deelname aan onderzoek altijd vrijwillig moet zijn, wat betekent dat dan voor de aanvaardbaarheid van het actief motiveren van ouders om hun kinderen te laten deelnemen? Het hangt er vanaf of er sprake is van een bepaalde morele verantwoordelijkheid bij ouders en kinderen om deel te nemen aan het onderzoek. In dat geval zou te verdedigen zijn dat professionals hen hierop mogen aanspreken. Ik noem twee mogelijke argumenten voor het toeschrijven van een dergelijke verantwoordelijkheid aan ouders van kinderen verwerkt via medisch geassisteerde voortplanting. Ten eerste, in het geval van experimentele of innovatieve behandelingen hebben ouders een conditionele verantwoordelijkheid ten opzichte van hun kinderen om hen mee te laten doen in follow-up onderzoek dat gezondheidsproblemen vroegtijdig kan opsporen. Ten tweede, deelname aan follow-up onderzoek kan gezien worden als een manier om iets terug te doen voor de voordelen die medisch geassisteerde voortplanting hun en hun kinderen (die er hun bestaan aan danken) gebracht heeft. Het morele argument hier is 'reciprociteit'. Ik ga niet zover als John Harris, volgens wie er een op reciprociteit gebaseerde algemene (voor iedereen geldende) plicht

bestaat om bij te dragen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek ter verbetering van de gezondheidszorg. Hij beschouwt gezondheidszorg als een sociale praktijk waar ieder lid van een moderne westerse samenleving zelf ook de voordelen van ondervindt. Terecht is opgemerkt dat er hoogstens zoiets bestaat als een voor ieder geldende indirecte morele plicht om bij te dragen aan 'the general good'. Bijdragen aan medisch- wetenschappelijk onderzoek (als proefpersoon of donor) is slechts een van vele manieren om zich te kwijten van de verantwoordelijkheid om 'iets terug te doen', naast het doen van vrijwilligerswerk etc. Uitgaande van zo'n indirecte plicht, maakt het echter wel uit dat voor deze specifieke bijdrage (follow-up) alleen diegenen in aanmerking gevraagd kunnen worden die de onderzochte procedure zelf hebben ondergaan. Mijn stelling is dat van hen verwacht mag worden dat zij een verzoek tot deelname aan follow-up om die reden ten minste serieus zullen overwegen.

Gezien het belang van follow-uponderzoek voor verantwoorde innovatie in medisch geassisteerde voortplanting moet het werkveld een actievere houding aannemen om dit onderzoek uit te voeren. Het is professionals moreel geoorloofd om families actief te motiveren om deel te nemen, op voorwaarde dat de studie voldoet aan het proportionaliteitsbeginsel. In het geval van formeel klinisch onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnieken mogen professionals zelfs een stap verder gaan. Zij mogen deelname aan follow-uponderzoek dan als (niet-afdwingbare) voorwaarde stellen voor toegang tot de behandeling.

In *hoofdstuk zes* bespreek ik de bredere implicaties van de conclusies van de voorgaande hoofdstukken. Ik verdeel dit in vier subthema's: dieronderzoek, onderzoek met menselijke embryo's, de praktische implicaties voor het normatieve framework voor verantwoord innoveren in medisch geassisteerde reproductie en tot slot de standaard voor de beoordeling van veiligheid. Bij het eerste subthema onderzoek ik of er moreel een verschil te maken is tussen de gebruikte diersoorten in preklinisch onderzoek. Ik onderscheid twee mogelijke redeneringen. Enerzijds kan er een verschil gemaakt worden gebaseerd op de verschillende complexiteit van het mentale en sociale leven van de betreffende diersoorten, zonder daarbij een verschil in morele status toe te schrijven aan die dieren. De inbreuk op het welzijn van dieren in dieronderzoek kan per diersoort verschillen, omdat elke soort zijn eigen behoefte heeft. Zo vormt het hogere niveau van psychologische en sociale complexiteit bij primaten een grotere morele barrière om hen te gebruiken voor onderzoek dan bij andere

diersoorten het geval is. Vanuit die redenering is onderzoek met, bijvoorbeeld, varkens dus moreel uitdagender dan onderzoek met muizen. Anderzijds zou een verschil gemaakt kunnen worden op basis van de opvatting dat alle diersoorten, juist vanwege de variaties in complexiteit, een verschil in morele status hebben. Dit zou leiden tot een andere vorm van redeneren, waarbij bijvoorbeeld onderzoek met varkens problematischer is dan met muizen, omdat varkens een hogere morele status zouden hebben. Ongeacht welke van de mogelijke redeneringen gevolgd wordt, is het niet vanzelfsprekend dat de voorkeur moet uitgaan naar dieren die simpelere soortspecifieke behoeften of een lagere morele status hebben. Voor bepaalde onderzoeksvragen kan het gebruik van dieren met uitdagendere soortspecifieke behoeften een duidelijke toegevoegde waarde hebben, die niet bereikt kan worden met andere diersoorten. In het licht van de verantwoordelijkheid die professionals in medisch geassisteerde voortplanting dragen voor hun patiënten en hun kinderen beargumenteer ik het volgende: onderzoek met dieren die uitdagendere soortspecifieke behoeften hebben kan, in specifieke gevallen, meer proportioneel zijn dan onderzoek met andere diersoorten. Het is derhalve van belang om kritisch te kijken naar de vooroordelen betreffende de proportionaliteit van het gebruik van complexere versus minder complexe diersoorten voor onderzoek en om ruimte te laten voor verandering. Dit houdt in dat er, onder voorwaarden, ruimte moet zijn om meer complexe diersoorten te gebruiken voor preklinisch onderzoek in zoverre dit gebruik duidelijk voordeel biedt.

Bij het tweede subthema onderzoek ik of er een moreel verschil gemaakt kan worden tussen het gebruiken van menselijke restembryo's en het speciaal tot stand brengen van embryo's voor preklinisch onderzoek (onderzoeksembryo's). Restembryo's zijn al enkele dagen oud, wat hun toepassing voor onderzoek in medisch geassisteerde voortplanting beperkt. Voor onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van bepaalde nieuwe voortplantingstechnieken, zoals het invriezen van eicellen, is het bovendien nodig om embryo's te onderzoeken die gecreëerd zijn met de onderzochte technologie. Het gebruik van speciaal tot stand gebrachte embryo's kan dus een grote bijdrage leveren aan het testen van nieuwe voortplantingstechnieken. Ik laat zien dat moreel de argumenten voor een moreel onderscheid tussen het gebruik van restembryo's en onderzoeksembryo's veelal berust op het argument dat de twee soorten embryo's met verschillende intenties gecreëerd zijn. Het tot stand brengen van onderzoeksembryo's zou het menselijk leven reduceren tot louter

gebruiksmiddel, terwijl embryo's die overblijven na IVF gecreëerd zouden zijn met de intentie uit te groeien tot kind. Vervolgens beargumenteer ik dat, in een maatschappij die reguliere IVF-behandelingen als moreel acceptabel beschouwt, het intentie-argument niet steekhoudend is om bij onderzoekstoepassingen een moreel verschil te verdedigen tussen restembryo's en onderzoeksembryo's. Reguliere IVF-behandelingen reduceren embryo's immers evenzeer tot gebruiksmiddel, aangezien het aantal gecreëerde embryo's bewust hoger is dan het aantal teruggeplaatste embryo's in de baarmoeder, met het doel zwangerschapskansen te vergroten. Verder bespreek ik de risico's voor eiceldonoren. Deze risico's verdienen serieuze aandacht. Ook zijn ze een (additioneel) argument voor het gebruik van restembryo's voor onderzoek wanneer dit dezelfde informatie kan geven als met gebruik van restembryo's. Echter, deze risico's geven niet de doorslag om een categorisch verbod te verdedigen op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek. Ik concludeer daarom dat het categorische verbod op het maken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden opgeheven moet worden, gezien het belang van studies met dergelijke embryo's voor de verantwoorde introductie van voortplantingstechnieken,

Als derde laat ik zien dat dit proefschrift redenen geeft tot drie aanpassingen van het huidige normatieve framework voor verantwoord innoveren in het domein van medisch geassisteerde voortplanting. Ten eerste is meer studie nodig naar hoe om te gaan met enerzijds de noodzaak van transgenerationeel follow-uponderzoek en anderzijds de praktische en ethische uitdagingen die dit onderzoek met zich meebrengt (zoals gebrek aan financiële middelen, privacy, etc.). Ten tweede, de aanbeveling dat gebruik van menselijke embryo's voor preklinisch onderzoek pas overwogen mag worden wanneer dieren ongeschikt zijn, moet worden afgeschaft. Het is essentieel om per geval te bekijken welk onderzoekstraject het meest geschikt is. Ten derde is (inter)nationale wetgeving nodig om te bevorderen dat aanbevelingen vanuit de beroepsgroep opgevolgd worden en vruchtbaarheidsbehandelingen effectief en veilig zijn. De beroepsgroep heeft geen uitvoerende macht, waardoor aanbevelingen in de praktijk te weinig navolging krijgen. Een systeem zoals in het Verenigd Koninkrijk, waar de Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) ervoor zorgt dat vruchtbaarheidsklinieken en onderzoekscentra aan de wet voldoen, kan een voorbeeld zijn van hoe die wetten te handhaven in IVF-klinieken.

Als laatste stel ik de vraag wat we in medisch geassisteerde voortplanting als een 'acceptabel risico' kunnen beschouwen. Is de evaluatiestandaard die ESHRE momenteel hanteert (hoog risico op ernstige schade) wel voldoende toegespitst op de context van verantwoorde innovatie in voortplantingstechnieken? Tegelijkertijd is een 'zero-risk'-evaluatiestandaard onmogelijk, aangezien alle voortplanting risico's met zich meebrengt. Meer debat over de vraag 'hoe veilig is veilig genoeg?' is noodzakelijk. Verschillende stakeholders, waaronder de beroepsgroep en patiëntorganisaties, moeten hier een rol in spelen.