
Samenvatting

De afgelopen jaren zijn nieuwe tests ontwikkeld om bij een foetus chromosoomafwijkingen op te sporen, zoals bijvoorbeeld het syndroom van Down. Kenmerk van deze tests is dat ze niet invasief zijn: ze maken gebruik van DNA van de foetus in het bloed van de moeder, waardoor ingrijpend onderzoek zoals vruchtwaterpunctie en vlokcentest minder vaak nodig is. De nieuwe tests vormen niet alleen een technische doorbraak, maar zijn ook uit ethisch perspectief van belang. In hoeverre leiden ze tot een verbetering van de screening, gezien vanuit het doel van de screening ‘verschaffen van zinvolle handelingsopties’ aan de zwangere en haar partner? Dat is een van de vragen die de Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad in dit signalement beantwoordt. Het signalement heeft een verkennend karakter en plaatst de nieuwe niet-invasieve tests in de bredere ontwikkelingen binnen de prenatale screening.

Huidige prenatale screening

Prenatale screening is het aanbod van medische tests tijdens de zwangerschap waar alle zwangere vrouwen voor in aanmerking komen. Dit in onderscheid tot tests waarvoor individuele zwangeren een indicatie kunnen hebben, bijvoorbeeld omdat in hun gezin of naaste familie eerder een kind met een bepaalde afwijking is geboren. In dat geval is geen sprake van screening, maar van diagnostiek.

Er zijn twee hoofdvormen van prenatale screening: 1) screening op condities die kunnen leiden tot een ongunstige zwangerschapsuitkomst, maar waarvoor

geldt dat tijdige opsporing preventief ingrijpen mogelijk maakt, en 2) screening op foetale afwijkingen die voor de zwangere en haar partner aanleiding kunnen zijn tot een beslissing over het uitdragen of afbreken van de zwangerschap. Onder de eerste hoofdvorm gaat het om screening op infectieziekten en bloedgroepantistoffen; onder de tweede om screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen en om screening op structurele afwijkingen met het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO).

De screening op downsyndroom (trisomie 21) en andere chromosoomafwijkingen (trisomie 13 en 18) gebeurt met een getrapte aanpak: de eerste stap is de zogenoemde combinatietest, die wordt uitgevoerd bij een zwangerschapsduur van elf tot veertien weken. Zwangeren bij wie de combinatietest wijst op een hogere kans op een kind met downsyndroom (of trisomie 13 of 18) krijgen een aanbod van vervolgonderzoek waarmee kan worden vastgesteld of de foetus inderdaad een chromosoomafwijking heeft. Dat gebeurt met een vruchtwaterpunctie (bij vijftien tot achttien weken) of vlokcentest (bij elf tot veertien weken). Nederlandse gegevens laten zien dat met de combinatietest 85-95 procent van alle zwangerschappen met trisomie 21 worden gevonden (sensitiviteit), bij een specificiteit van 93-95 procent (5-7 procent fout-positieve uitslagen). In Nederland maken veel minder vrouwen gebruik van de combinatietest dan in andere Europese landen: de *uptake* bedraagt hier 27 procent tegen meer dan 90 procent in bijvoorbeeld Denemarken. Vruchtwaterpunctie en vlokcentest zijn invasieve procedures waarbij cellen uit het vruchtwater of van de placenta worden afgenomen. Daarbij is er een klein risico (0,3-0,5 procent) op een miskraam. Bij dit vervolgonderzoek wordt door sommige centra alleen gekeken naar de aanwezigheid of afwezigheid van trisomie 21, 13 en 18 (en eventuele geslachtschromosomale afwijkingen). Andere centra kijken ook naar andere microscopisch zichtbare chromosoomafwijkingen, of maken gebruik van nieuwe technieken (*chromosomal micro arrays*) waarmee ook submicroscopische afwijkingen gevonden kunnen worden.

Bij het SEO wordt gekeken naar alle mogelijke echoscopisch zichtbare afwijkingen aan structuren als het centraal zenuwstelsel, de wervelkolom, het gezicht, de borstholte, het hart, de buik, en de extremiteiten. Maar de echo is ook een zorginstrument dat informatie geeft (bijvoorbeeld over de groei van de foetus en de hoeveelheid vruchtwater) die belangrijk kan zijn voor een optimale begeleiding van de zwangerschap en de bevalling. Zwangeren beschouwen het SEO vaak als een eerste mogelijkheid om hun kind te zien. De *uptake* (ongeveer 90 procent) is veel hoger dan bij de combinatietest. Als bij het SEO een afwijking wordt gevonden, is niet altijd meteen duidelijk wat daarvan de betekenis is. De zwangere

komt dan in aanmerking voor vervolgonderzoek door middel van geavanceerd echoscopisch onderzoek, een vruchtwaterpunctie, of allebei.

Normatief kader voor prenatale screening

Onder screening of bevolkingsonderzoek wordt verstaan: een aanbod van medisch onderzoek aan mensen die geen klachten hebben of andere redenen om medische hulp te zoeken voor de condities waarop het onderzoek is gericht. Screening kan alleen verantwoord zijn als het nut van dat aanbod vaststaat en de voordelen voor de deelnemers duidelijk opwegen tegen de nadelen. Bij de meeste vormen van screening houdt dit in dat er gezondheidswinst te halen is door tijdige behandeling of preventie. Dat geldt ook voor de prenatale screening op infectieziekten en bloedgroepantistoffen.

Maar bij prenatale screening op foetale afwijkingen zoals downsyndroom ligt dat anders. Hier gaat het niet om gezondheidswinst, maar om de keuze tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap. In het eerste geval geeft dat de betrokkenen gelegenheid zich voor te bereiden op de geboorte van een ziek of gehandicapt kind. In het tweede geval voorkomen zij dat een ziek of gehandicapt kind geboren wordt. Hoe moeilijk en pijnlijk ook, veel zwangeren of paren vinden het belangrijk om die keuze te hebben als de foetus inderdaad een ernstige afwijking heeft. Preventie in de zin van een maatschappelijke doelstelling, bijvoorbeeld gericht op besparing op de kosten van de zorg voor mensen met aangeboren aandoeningen of handicaps, is niet het doel van deze screening. Als dat wel zo was, zouden degenen gelijk hebben die prenatale screening op foetale afwijkingen zien als een discriminerende praktijk waarvan de boodschap uitgaat dat mensen met aandoeningen en handicaps niet welkom zijn in de samenleving. Dat het werkelijk om iets anders gaat, namelijk: verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden aan de zwangere en haar partner, moet in de praktijk van aanbod en uitvoering van de screening dan wel blijken.

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) heeft als doel mensen te beschermen tegen risicovolle vormen van bevolkingsonderzoek, waarbij ook te denken valt aan psychosociale risico's. Voor specifieke categorieën bevolkingsonderzoek vereist de WBO een vergunning. Een daarvan is screening op ernstige aandoeningen waarvoor geen mogelijkheden voor behandeling of preventie bestaan. Al tijdens de voorbereiding van de wet is daarbij ook (of zelfs in de eerste plaats) gedacht aan prenatale screening op foetale aandoeningen. De minister van VWS beslist over vergunningaanvragen, na advisering door de Gezondheidsraad. De Gezondheidsraad kijkt bij de beoordeling van de aanvraag of de voorgenomen screening wetenschappelijk deugdelijk is, in overeenstemming is

met de wettelijke regels voor medisch handelen en of sprake is van een gunstige nut-risico verhouding voor de deelnemers. Voor de huidige screening op downsyndroom en trisomie 13 en 18, alsmede voor het SEO als screeningstest op neuralebuisdefecten, is in 2007 vergunning verleend.

Ontwikkeling van niet-invasieve diagnostiek en screening

Al sinds de jaren negentig wordt veel verwacht van wat nu niet-invasieve prenatale tests (NIPT) worden genoemd. Niet-invasief wil zeggen dat onderzoek naar mogelijke chromosomale of genetische afwijkingen bij de foetus niet langer gepaard hoeft te gaan met een risico op een door de vruchtwaterpunctie of de vlokkentest veroorzaakte miskraam of andere complicaties.

De ontdekking van de aanwezigheid van fragmenten foetaal celvrij DNA in het bloed van de zwangere vrouw, eind jaren negentig, betekende een belangrijke doorbraak. Inmiddels zijn op celvrij foetaal DNA gebaseerde tests ontwikkeld die kunnen worden toegepast in de context van diagnostiek en screening, aangeduid als NIPT. Huidige toepassingen betreffen geslachtsbepaling in de context van prenatale diagnostiek, bijvoorbeeld als de zwangere draagster is van een geslachtsgebonden aandoening zoals hemofilie of de ziekte van Duchenne, of ter voorkoming van onnodige behandeling van een mannelijke foetus bij zwangeren met een verhoogde kans op een kind met adrenogenitaal syndroom (AGS). NIPT wordt inmiddels ook gebruikt voor niet-invasieve diagnostiek van autosomaal dominante aandoeningen waarbij de mannelijke partner (en niet de zwangere vrouw) drager is van de mutatie die de ziekte veroorzaakt. De eerste toepassing van NIPT in de context van prenatale screening betreft het testen van de rhesus D-status van de foetus bij RhD-negatieve zwangeren. NIPT als test voor chromosoomafwijkingen zoals downsyndroom en trisomie 13 of 18 is gebaseerd op *massive parallel sequencing* (MPS) van celvrije DNA fragmenten. MPS kan bijvoorbeeld uitwijzen dat er méér van chromosoom 21 afkomstige DNA-moleculen in het maternale plasma te vinden zijn dan men zou mogen verwachten als de zwangere en de foetus allebei een normaal chromosomenpatroon hebben.

Uit een recente systematische review blijkt dat met NIPT voor trisomie 21 geen definitieve diagnose kan worden gesteld. Na een positieve NIPT is nog vervolgonderzoek nodig, maar als screeningstest op trisomie 21 wel betere test eigenschappen heeft dan de huidige combinatietest. Afgaand op recente studies bedraagt de sensitiviteit 99,5 procent en de specificiteit 99,7 procent. Dat wil zeggen dat 0,5 procent van de gevallen met trisomie 21 worden gemist (fout-negatief) en dat bij 0,3 procent van de zwangerschappen zonder trisomie 21 toch een ongunstig testresultaat wordt gegeven. Maar omdat het meeste onderzoek

betrekking heeft op het functioneren van de nieuwe test in zwangerschappen met een verhoogd risico, staat nog onvoldoende vast in welke mate de gunstige test-eigenschappen ook gelden bij toepassing in de algemene populatie, waar de prevalentie van trisomie 21 lager is. Daarom wordt de nieuwe test, ook in het buitenland, nog niet aanbevolen als alternatief voor de combinatietest in de context van screeningsprogramma's. Wel wordt NIPT als eerste vervolgonderzoek aangeboden aan zwangeren met een verhoogd risico (na een positieve combinatietest). Het voordeel daarvan boven het huidige screeningsprogramma is dat zwangeren in veruit de meeste gevallen alsnog een geruststellende (negatieve) uitslag krijgen, die ook in hoge mate betrouwbaar is. Alleen bij een ongunstige (positieve) NIPT-uitslag zou dan alsnog een invasieve test nodig zijn voor de definitieve diagnose, die in ieder geval nodig is als de zwangere overweegt de zwangerschap af te breken. Zo kan het aantal invasieve procedures aanzienlijk worden teruggebracht. Een nadeel is dat NIPT soms mislukt en dan moet worden overgedaan.

Als de waarde van NIPT als test op downsyndroom (en trisomie 13, 18) ook in de algemene populatie voldoende vaststaat, kan de vraag aan de orde komen of NIPT niet meteen als eerstelijnstest, dus in plaats van de combinatietest, moet worden ingezet.

Ethische aspecten van prenatale screening met NIPT

De betere sensitiviteit van NIPT als eerstelijnstest in vergelijking met de combinatietest betekent dat meer zwangerschappen met de gezochte chromosoomafwijkingen zullen worden gevonden. Dat is belangrijk omdat dan ook meer deelnemende zwangeren betrouwbare informatie ontvangen die hun een reproductieve keuzemogelijkheid verschaft die zij anders niet zouden hebben gehad. Andere voordelen zijn navenant minder zwangeren die nodeloos ongerust gemaakt worden, minder invasieve procedures en minder bij die procedures veroorzaakte miskramen of andere complicaties. Het belang van een in al deze opzichten betere test wordt onderstreept in recent attitudeonderzoek onder zwangeren waaruit blijkt dat de nadelen van screening met de combinatietest en invasieve tests belangrijke redenen kunnen zijn om niet aan de huidige screening mee te doen.

De mogelijke nadelen van NIPT, kunnen worden samengevat onder de kop routinisering. De keerzijde van een simpele en veilige test kan zijn dat deelname als vanzelfsprekend wordt gezien en zo ook door hulpverleners wordt gepresenteerd. Met als gevolg dat zwangeren (en hun partners) zich onvoldoende realiseren dat het gaat om een test die hen voor een ingrijpende en mogelijk moeilijke te

hanteren beslissing kan plaatsen. Bezorgdheid over routinisering als keerzijde van de mogelijke voordelen van NIPT wordt in de discussie vooral in verband gebracht met een voorlopig niet realistisch eenstapsscenario waarin met NIPT de definitieve diagnose kan worden gesteld. Maar ook in het scenario van NIPT als eerstelijns screeningstest (als alternatief voor de combinatietest) is er volgens de commissie reden alert te zijn op routinisering. Paradoxaal genoeg kan de introductie van een test die de beoogde zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden voor meer zwangeren bereikbaar maakt, datzelfde doel in de praktijk ook ondermijnen, doordat zwangeren zich onder druk gezet voelen om de screening te ondergaan.

Volgens de commissie is een punt van bezorgdheid in verband met NIPT dat al vroeg in de zwangerschap informatie beschikbaar komt over het geslacht van de foetus, informatie die mogelijk door sommige zwangeren of paren kan worden gebruikt voor een abortus wegens ongewenst geslacht. Overigens moet worden bedacht dat NIPT niet alleen in de context van de gezondheidszorg (prenatale screening of diagnostiek) beschikbaar komt, maar daarbuiten ook commercieel wordt aangeboden, onder meer met het oog op geslachtsbepaling.

Toekomstige ontwikkelingen: verbreding van de scope, vermenging van doelen

Tot nu toe hebben technische mogelijkheden en kostenoverwegingen eerder dan inhoudelijke criteria bij de afbakening van het screeningsaanbod een rol gespeeld. Maar als NIPT straks zowel smal als genooibreed kan worden ingezet, valt aan de vraag naar de gewenste scope van de screening niet te ontkomen. Een belangrijke voorwaarde is dat de voordelen voor de deelnemers duidelijk moeten opwegen tegen de nadelen (proportionaliteit). Of dat bij genooibrede prenatale screening het geval is, is volgens de commissie nog maar de vraag. Mogelijke nadelen zijn de kans op onduidelijke uitkomsten, het vinden van de aanleg voor een *late-onset* ziekte, en het vinden van foetale afwijkingen en risicofactoren gerelateerd aan een naar verwachting mild fenotype. Het probleem van dergelijke uitkomsten is dat deze de zwangere (en haar partner) voor moeilijk te hanteren en belastende keuzeproblematiek kunnen stellen. Een belangrijke vraag is ook de haalbaarheid van geïnformeerde keuze bij genooibrede prenatale tests. Als de keuzes waar het hier om gaat niet daadwerkelijk door de zwangere en haar partner zelf worden gemaakt, zullen ze onvermijdelijk worden bepaald door de wensen en belangen van anderen. Hier valt te denken aan de technologische imperatief, de onderzoeksagenda van sommige professionals en mogelijk langs een achterdeur toch ook weer het belang van de samenleving bij

het voorkomen van de geboorte van kinderen met kostbare aandoeningen of handicaps (prenatale screening als preventie).

Een afzonderlijke maar belangrijke vraag is hoe bij genoombrede NIPT rekening gehouden kan worden met de belangen van het toekomstige kind. Als het straks mogelijk wordt in matернаal plasma het hele genoom van de foetus te sequencen en te analyseren, hoe kan dan worden voorkomen dat het genereren van die informatie het kind al bij voorbaat berooft van zijn ‘recht op een open toekomst’? Naar verwachting zal NIPT in de toekomst niet alleen leiden tot een verbreding van de scope van de huidige screening op foetale afwijkingen; ook zal het onderscheid met prenatale screening op condities die van belang zijn voor een goede uitkomst van de zwangerschap vervagen, naarmate NIPT steeds vaker ook met dat doel kan worden ingezet. Hier valt onder meer te denken aan het in kaart brengen van genexpressiepatronen die voorspellend zijn voor zwangerschapscomplicaties en foetale ontwikkelingsstoornissen, maar ook aan bevindingen die aanleiding geven tot medische behandeling van de foetus. Daarmee ontstaat een samenloop van de verschillende doelstellingen van prenatale screening (gezondheidswinst en handelingsopties), iets wat trouwens ook al aan de orde is bij het SEO. Net als bij het SEO bestaat het risico dat de vanzelfsprekendheid van de ene doelstelling het keuzekarakter van de andere aan het zicht onttrekt. Om dit te voorkomen moet het aanbod horend bij die verschillende doelen naar het oordeel van de commissie zo veel mogelijk gescheiden worden gepresenteerd.

Conclusies en aanbevelingen

NIPT als een vroeg toepasbare, volstrekt veilige en direct diagnostische test blijft voorlopig toekomstmuziek. Een realistisch scenario is NIPT als eerste vervolgonderzoek na een combinatietest die wijst op een hoger risico op trisomie 21, 13 of 18. Op termijn zou NIPT mogelijk als alternatief voor de combinatietest kunnen dienen. Hoewel de screening met NIPT voorlopig hoogstens tot op zekere hoogte veiliger en betrouwbaarder kan worden dan met de huidige aanpak, is dat naar het oordeel van de commissie op zichzelf belangrijk genoeg. Het betekent vooral dat de nadelen van de screening voor de deelnemers kleiner worden, waardoor het voor een grotere groep aantrekkelijker wordt om deel te nemen. Met het wegnemen van belemmeringen kan het doel van de screening beter worden behaald. Wel vindt de commissie het van belang dat in implementatieonderzoeken ook naar mogelijke nadelen wordt gekeken, zoals het feit dat NIPT soms mislukt.

De tot nu toe in de literatuur over NIPT geformuleerde zorgen hebben vooral te maken met de mogelijkheid van routinisering als keerzijde van een betere screeningsprocedure. Dat kan ten koste gaan van zorgvuldige besluitvorming en het screeningsaanbod kwetsbaar maken voor de kritiek dat het onder de vlag van reproductieve autonomie in feite gaat om het zoveel mogelijk voorkomen van de geboorte van kinderen met voor de samenleving kostbare aandoeningen en handicaps. De commissie vindt dit geen reden om verbetering van de huidige screening met NIPT van de hand te wijzen. Maar het betekent wel dat de ontwikkeling van de praktijk voortdurend tegen het licht moet worden gehouden van de doelstelling van de screening. En dat het bieden van zorgvuldige informatie en counseling niet minder belangrijk is naarmate de screening eenvoudiger, betrouwbaarder en veiliger wordt.

Op dit moment bestaan verschillen tussen de centra waar het gaat om de aanpak van het vervolgonderzoek en de vraag welke bevindingen wel en niet aan de zwangere worden meegedeeld. Die verschillen leiden tot ongelijke behandeling van deelneemsters aan de landelijke screening en roepen de vraag op wat een verantwoord vervolgaanbod zou moeten zijn. De commissie vindt het gewenst dat hierover consensus ontstaat.

Een onvermijdelijke vraag voor de toekomst is wat eigenlijk de scope van het screeningsaanbod moet zijn, wie daarover moet beslissen en op grond van welke criteria. De commissie constateert dat het in ieder geval te eenvoudig is om ervan uit te gaan dat de doelstelling ‘verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden’ het meest gediend is met zo breed mogelijke screening.

De commissie verwacht dat de in dit signalement geschetste ontwikkelingen grote gevolgen zullen hebben voor de praktijk van de prenatale screening in de komende tien jaar. Er is behoefte aan regie gericht op een verantwoorde en tijdige transformatie naar *prenatal personalised medicine*. Daarbij moet tevens kritisch worden gekeken naar de toekomstbestendigheid van het huidige normatieve kader, inclusief de rol van de WBO op dit terrein.