

WBO: NIPT voor zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2019/17, Den Haag, 26 augustus 2019

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3
<hr/>	
01 Inleiding	4
1.1 Achtergrond en opzet amendement	4
1.2 Getoetste WBO-criteria	5
02 Wettelijke criteria	6
2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid en nut-risicoverhouding	6
2.2 Overeenstemming met regels medisch handelen	7
2.3 Bijzondere omstandigheden	8
2.4 Belang van de volksgezondheid	8
03 Advies aan de staatssecretaris van VWS	8
<hr/>	
Literatuur	9
<hr/>	



samenvatting

Amsterdam UMC, locatie Vrije Universiteit Medisch Centrum, heeft namens het NIPT consortium een vergunning aangevraagd voor het aanbieden van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) aan zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar en aan vrouwen die zwanger zijn van een meerling. Het gaat om een aanvulling op twee lopende studies naar de invoering van NIPT in de prenatale screening op de trisomieën 21, 13 en 18 (de syndromen van Down, Patau en Edwards). De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad heeft de aanvraag getoetst aan de vereisten van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Dit advies gaat over NIPT bij 16- en 17-jarigen. Het advies over NIPT bij meerlingzwangerschappen verschijnt later.

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van de aanvraag en over de nut-risicoverhouding voor de deelnemers aan het onderzoek. De commissie adviseert de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de vergunning te verlenen. Ook beveelt zij het recent gewijzigde toestemmingsregime van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen toe te passen. Dit houdt in dat de zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar zelf kunnen besluiten over deelname aan de studies en hiervoor geen toestemming nodig hebben van hun (gezagdragende) ouders of voogd(en).



01 inleiding

Amsterdam UMC, locatie Vrije Universiteit Medisch Centrum, heeft namens het NIPT consortium een vergunning aangevraagd voor het aanbieden van de niet-invasieve prenatale test (NIPT) aan zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar en aan vrouwen die zwanger zijn van een dichoriale tweeling, een meerling of een vanishing twin. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 6 mei 2019 om advies over de vergunningaanvraag. De aanvraag betreft amendementen op lopende onderzoeken: de Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing (TRIDENT) 1 en 2.^{1,2} Dit advies gaat over NIPT bij 16- en 17-jarigen. Het advies over NIPT bij meerlingzwangerschappen zal in het vierde kwartaal van 2019 worden gepubliceerd. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag voor NIPT bij 16- en 17-jarigen beoordeeld en getoetst aan de WBO-criteria. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 26 augustus aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.

De [adviesaanvraag](#) van de staatssecretaris en de [aanbiedingsbrief](#) aan de staatssecretaris staan op www.gezondheidsraad.nl. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies.

1.1 Achtergrond en opzet amendement

Sinds 2014 kunnen vrouwen na een positieve combinatietest of met een verhoogd a priori risico op een kind met een trisomie, kiezen voor een NIPT als vervolgttest in plaats van direct een invasief vervolgonderzoek. Hiervoor loopt de landelijke (wetenschappelijke) implementatiestudie TRIDENT 1.¹ Het doel van deze studie is onderzoeken hoe in Nederland het aanbod van prenatale screening op trisomie 21 (syndroom van Down), 13 (syndroom van Patau) en 18 (syndroom van Edwards) het beste ingericht kan worden. Op 1 april 2017 is vervolgens de (wetenschappelijke) implementatiestudie TRIDENT 2 van start gegaan.² Dit is een proefbevolkingsonderzoek waarbinnen zwangeren met een gemiddelde kans op een kind met een trisomie, en die belangstelling hebben voor screening op trisomie 21, 13 en 18, kunnen kiezen tussen de combinatietest (rond twaalf weken) of NIPT (vanaf 11 weken) als eerste screeningstest. Dit proefbevolkingsonderzoek beoogt de invoering van de NIPT als eerste screeningstest te onderzoeken.

Prenatale screening op trisomieën

Met de combinatietest wordt aan de hand van de leeftijd van de zwangere vrouw, een echoscopisch onderzoek (tussen 11 en 14 weken zwangerschap) en enkele bloedwaarden (bloedonderzoek: tussen 9 en 14 weken zwangerschap) berekend hoe hoog haar kans is op een kind met een trisomie.

De NIPT is een test waarbij het bloed van de zwangere vrouw wordt gebruikt om in het laboratorium te testen of het ongeboren kind mogelijk trisomie 21, 13 of 18 heeft. Tijdens de



ontwikkeling van het ongeboren kind in de baarmoeder komt er celmateriaal van de placenta in de bloedbaan van de vrouw. Dat materiaal bevat vrij circulerend (celvrij) DNA van het ongeboren kind. Bij NIPT wordt dit celvrij DNA in het bloed van de zwangere onderzocht op aanwijzingen voor de trisomieën 21, 13 en 18.

Als de combinatietest of de NIPT positief is, is dat aanleiding voor invasief vervolgonderzoek: een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. Hierbij wordt een stukje weefsel van de placenta (vlokkentest) of wat vruchtwater (vruchtwaterpunctie) verzameld. Een belangrijk nadeel van deze tests is dat er een klein risico is op een miskraam. Dit risico is 2 op 1.000 bij een ervaren puncteur.³

TRIDENT 1 en 2 staan open voor vrouwen vanaf 18 jaar. Het amendement betreft deelname van zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar aan de TRIDENT-studies. Prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18 vindt bij deze groep zwangere vrouwen op dit moment plaats met de standaardtesten: de combinatietest als eerste test en een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie bij een (aangetoond of op voorhand) verhoogde kans op trisomieën. De onderzoekers willen met het amendement:

1. De eventuele knelpunten bij de uitvoering van het proefbevolkingsonderzoek in deze leeftijdsgroep in kaart brengen;
2. Onderzoeken in hoeverre 16- en 17-jarigen kiezen voor NIPT.

1.2 Getoetste WBO-criteria

Bij deze vergunningsaanvraag is sprake van een bevolkingsonderzoek zoals bedoeld in de WBO (zie kader Reikwijdte WBO):

Er is sprake van aanbod van geneeskundig onderzoek: zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar krijgen prenatale screening met NIPT aangeboden.

Het aanbod is gericht aan een categorie van de gehele bevolking: zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar.

Met het onderzoek worden risico-indicatoren voor trisomieën 21, 13 en 18 opgespoord: voor deze afwijking is geen behandeling of preventie mogelijk. Het onderzoek gebeurt mede ten behoeve van de zwangere vrouwen: vrouwen (en hun partner) krijgen de onderzoeksresultaten en adviezen te horen en na een positieve test kan nader onderzoek volgen. Het onderzoek biedt zwangere vrouwen en hun partner reproductieve keuzes.

Reikwijdte WBO

De WBO definieert **bevolkingsonderzoek** als 'geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.' (artikel 1, onder c WBO)

De WBO wijst de volgende bevolkingsonderzoeken aan als **vergunningplichtig**: bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (röntgenstralen); bevolkingsonderzoek naar kanker; bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen preventie of behandeling mogelijk is. (artikel 2, eerste lid WBO)



Reikwijdte Besluit bevolkingsonderzoek

Het Besluit bevolkingsonderzoek stelt bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is aanvullende eisen aan de informatieverstrekking (art. 3), aan het onderzoek met minderjarigen en meerderjarigen die niet wilsbekwaam zijn (art. 2) en de vergunningaanvraag (artikel 4 en 5 Besluit bevolkingsonderzoek).

WBO-criteria vergunning

Een vergunning wordt geweigerd indien:

- het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is;
- het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen;
- het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's daarvan voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

(artikel 7, eerste lid WBO)

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is kan een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert.

(artikel 7, tweede lid WBO)

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven.

(artikel 7, derde lid WBO)

02 wettelijke criteria

De commissie heeft de aanvraag getoetst aan de eisen die de WBO aan alle vergunningplichtige bevolkingsonderzoeken stelt. De commissie

oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid van het onderzoek en beoordeelt de nut-risicoverhouding als gunstig. De commissie adviseert de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen analoog toe te passen, waardoor zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar zelfstandig kunnen besluiten over deelname aan de studies.

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid en nut-risicoverhouding

De eerste vereisten waaraan een bevolkingsonderzoek volgens de WBO moet voldoen is dat het wetenschappelijk deugdelijk is en de nut-risicoverhouding gunstig is. De commissie heeft geen aanwijzingen gevonden dat de testkarakteristieken van NIPT in deze groep (substantieel) afwijken ten opzichte van de groep zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder.^{1,2} De nut-risicoverhouding zal dus niet wezenlijk verschillen ten opzichte van de groep zwangeren boven de 18 jaar.

Omdat de NIPT-testkarakteristieken beter zijn dan die van de combinatie-test, zullen zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar:

- vaker sneller zekerheid krijgen over de afwezigheid van een trisomie bij de foetus;
- minder vaak een vruchtwaterpunctie of een vlokentest hoeven te ondergaan waarbij een (klein) risico bestaat op een miskraam;
- minder vaak (onterecht) ongerust worden gemaakt.



2.2 Overeenstemming met regels medisch handelen

Een derde vereiste van de WBO is dat een bevolkingsonderzoek in overeenstemming moet zijn met de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals het Besluit bevolkingsonderzoek, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en relevante privacywetgeving, zoals Algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

Het doel van prenatale screening op trisomieën is zwangere vrouwen die dat wensen tijdig te informeren over de aan- of afwezigheid van een trisomie bij de foetus. Daarmee worden zij in staat gesteld bij een afwijkende uitslag zich voor te bereiden op de geboorte van een kind met een trisomie of de zwangerschap af te breken.^{2,4}

De onderzoekers willen zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar niet langer meer als exclusie criterium hanteren in de TRIDENT-studies. Voor deelname aan de TRIDENT-studies vragen de onderzoekers dubbele toestemming. Dit wil zeggen dat voor deelname aan de studie zowel de zwangere van 16 of 17 jaar als haar (gezagdragende) ouders of voogd(en) toestemming moeten geven. Bij het ontbreken van toestemming van (één van) de ouders kan de zwangere niet deelnemen aan de studie. De onderzoekers volgen hiermee de toestemmingsprocedure zoals artikel 2, eerste lid Besluit bevolkingsonderzoek voorschrijft. Deze procedure is echter grotendeels ontleend aan de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMOM), die bij het inwerkingtreden

van het Besluit bevolkingsonderzoek in voorbereiding was.^{5a} De wetgever wilde dat voor proefbevolkingsonderzoeken dezelfde zorgvuldigheidseisen zouden (gaan) gelden als voor wetenschappelijk onderzoek met mensen. De beoordeling van de vergunning moe(s)t volgens de wetgever in het licht van die zorgvuldigheidseisen gebeuren.⁵

Op 1 maart 2017 is de WMOM herzien en is de leeftijdsgrens voor het zelfstandig geven van toestemming voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek verlaagd van 18 naar 16 jaar.⁶⁻⁸ In de WMOM is nu hetzelfde toestemmingsregime opgenomen als in de WGBO voor geneeskundige behandelingen. Voor kinderen onder de 12 jaar is voor een medische behandeling en deelname aan wetenschappelijk onderzoek toestemming vereist van (beide) gezagdragende ouders. Voor kinderen tussen de 12 en 16 jaar is voor een medische behandeling en deelname aan wetenschappelijk onderzoek in principe de toestemming vereist van de minderjarige en (beide) gezagdragende ouders. De wetgever gaat ervan uit dat adolescenten vanaf 16 jaar in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ten aanzien van hun medische behandeling en deelname aan wetenschappelijk onderzoek, oftewel tot het maken van een geïnformeerde keuze.^{6,9} Vanaf die leeftijd is voor een medische behandeling en deelname aan wetenschappelijk onderzoek alleen toestemming nodig van de adolescent.

^a Toen nog Wet inzake medische experimenten genoemd.



De TRIDENT-studies zijn implementatieonderzoeken naar het opnemen van NIPT in het landelijke prenatale screeningsprogramma. Bij een dergelijk onderzoek is het van belang dat de opzet en de uitvoering zo veel mogelijk overeenkomen met het beoogde screeningsprogramma. De commissie adviseert om die reden de WMOM analoog toe te passen en voor deelname aan de TRIDENT-studies alleen toestemming te vragen aan de zwangere en niet ook aan haar ouders. Binnen het landelijke prenatale screeningsprogramma beslissen zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar immers ook zelfstandig of zij gebruik willen maken van het screeningsaanbod. De wetsgeschiedenis biedt daartoe de ruimte.

2.3 Bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt vergunning slechts verleend als 'bijzondere omstandigheden' daartoe aanleiding geven. Volgens de commissie zijn er voldoende bijzondere omstandigheden die het rechtvaardigen om NIPT ook aan te bieden aan 16- en 17-jarigen. De NIPT is goed in staat te voorspellen of een foetus een trisomie 21, 13 of 18 heeft. De voorspellende waarde van NIPT is hoog, waardoor minder zwangere vrouwen een vlokentest of vruchtwaterpunctie hoeven te ondergaan. Hierdoor worden zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar minder vaak onterecht ongerust gemaakt en krijgen meer zwangere adolescenten sneller zekerheid over de afwezigheid van een trisomie bij de foetus. Ook zal het aantal miskramen afnemen omdat minder zwangere adolescenten van 16 en 17

jaar een invasieve test hoeven te ondergaan. Bovendien gaat het hier om een (wetenschappelijk) implementatieonderzoek waarbij de invoering van NIPT als vervolgscreening en eerste test wordt onderzocht. Hierbij is het van belang dat de gehele doelpopulatie van een beoogd bevolkingsonderzoek wordt onderzocht.

2.4 Belang van de volksgezondheid

Voor een bevolkingsonderzoek dat ook een wetenschappelijk onderzoek is geldt dat een vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk bevolkingsonderzoek niet vordert. De commissie is van oordeel dat er geen aanwijzingen zijn dat de uitvoering van dit amendement het belang van de volksgezondheid schaadt of zou kunnen schaden.

03 advies aan de staatssecretaris van VWS

De commissie adviseert om de vergunning te verlenen voor de aanvraag om 16- en 17-jarige zwangeren te mogen includeren in de TRIDENT-studies. Ook beveelt zij aan het recent gewijzigde toestemmingsregime van de WMOM toe te passen, zodat zwangeren van 16 en 17 jaar zelf kunnen



besluiten over deelname aan de studies en hiervoor geen toestemming nodig hebben van hun (gezagdragende) ouders of voogd(en).

literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie*. Gezondheidsraad, Den Haag, 2013; publicatienr. 2013/38.
- ² Gezondheidsraad. *Wet op het bevolkingsonderzoek: NIPT als eerste test voor de syndromen van Down, Patau en Edwards*. Gezondheidsraad, Den Haag, 2016; publicatienr. 2016/10.
- ³ Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. *Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 16-26.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Prenatale screening*. Gezondheidsraad, Den Haag, 2016; publicatienr. 2016/19.
- ⁵ Stb. 1995, 399.
- ⁶ Kamerstukken II 2014-2015, 33508, nr. 13.
- ⁷ Stb. 2016, 424.
- ⁸ Stb. 2016, 485.
- ⁹ Kamerstukken II 1989-1990, 21561, nr. 3.



Commissie en geraadpleegde deskundigen

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor advies WBO: NIPT voor zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar:

- prof. dr. J. Gussekloo, hoogleraar huisartsgeneeskunde, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *vicevoorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. W.J. Dondorp, hoogleraar humanisme & ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University, Maastricht
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- dr. P.J.M. Elders, hoofddocent afdeling huisartsgeneeskunde en ouderenzorg, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- prof. dr. C.H. van Gils, hoogleraar klinische epidemiologie van kanker, UMC Utrecht, Utrecht
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop, hoogleraar public health, LUMC, Leiden
- mr. dr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
- dr. J.J. van Tol-Geerdink, onderzoeker gezamenlijke besluitvorming in oncologische zorg, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. J.W.R. Twisk, hoogleraar toegepaste biostatistiek, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

Waarnemers:

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- R. van Tol, VWS, Den Haag

Secretarissen:

- dr. M.J. Emaus, Gezondheidsraad, Den Haag
- mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegde deskundigen:

- dr. S. Galjaard, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics and public health genomics, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. WBO: NIPT voor zwangere adolescenten van 16 en 17 jaar. Den Haag:
Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/17.

Auteursrecht voorbehouden

