

Datum: 15 juli 2022
Telefoon:

Uw kenmerk: 3377833-1030406-PG
E-mail:

Ons kenmerk: 3383911-3398768/RvH/pm/894
Bijlagen: -

Onderwerp: advies *WBO: amendement bij de TRIDENT-studies*
Publicatienummer: 2022/18

Geachte minister,

Op 2 juni 2022 verzocht u de raad om advies over een vergunningaanvraag. De aanvraag betreft een amendement op twee lopende onderzoeken: de Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing (TRIDENT) 1 en 2. Deze (implementatie)studies worden uitgevoerd door het NIPT Consortium. Het Amsterdam UMC heeft de vergunningaanvraag namens het NIPT Consortium ingediend. De aanvragers willen de niet-invasieve prenatale test (NIPT) ook gaan aanbieden aan zwangeren van 15 jaar of jonger. De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft de vergunningaanvraag beoordeeld en getoetst aan de criteria van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Amendement

Sinds 2014 kunnen vrouwen na een positieve combinatietest of met een verhoogd risico op een kind met een trisomie, kiezen voor een NIPT als vervolgtest in plaats van direct een invasief vervolgonderzoek. Hiervoor loopt de landelijke (wetenschappelijke) implementatiestudie TRIDENT 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. Dit is een proefbevolkingsonderzoek waarbinnen zwangeren met een gemiddelde kans op een kind met een trisomie kunnen kiezen voor de NIPT als eerste screeningstest. Dit proefbevolkingsonderzoek heeft als doel de invoering van de NIPT als eerste screeningstest te onderzoeken. De TRIDENT 1 en 2-studies staan open voor zwangeren vanaf 16 jaar.

Sinds 1 oktober 2021 is de combinatietest niet meer beschikbaar. Met een combinatietest kon onderzocht worden of de foetus een verhoogd risico heeft op trisomie 21, 13 en 18. Omdat de combinatietest niet meer beschikbaar is en de TRIDENT-studies een minimale leeftijd van 16 jaar hanteren, is het aanbod van prenatale screening op trisomieën voor zwangeren van 15 jaar en jonger komen te vervallen. Met het amendement willen de aanvragers het aanbod van prenatale screening op trisomieën weer beschikbaar maken voor zwangeren van 15 jaar en jonger.

Wetenschappelijke deugdelijkheid en nut-risicoverhouding

Er is geen literatuur beschikbaar over de testkarakteristieken van de NIPT bij zwangeren van 15 jaar en jonger. De commissie heeft echter geen aanwijzingen dat de testkarakteristieken van de NIPT bij deze groep zwangeren (substantieel) afwijkt ten opzichte van de groep zwangere vrouwen van 16 jaar en ouder. De nut-risicoverhouding zal dus ook niet wezenlijk verschillen.

De NIPT-testkarakteristieken zijn beter dan die van de combinatietest. Hierdoor zullen zwangeren van 15 jaar en jonger in vergelijking met de combinatietest:

- vaker sneller zekerheid krijgen over de afwezigheid van een trisomie bij de foetus;
- minder vaak een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest hoeven te ondergaan;
- minder vaak (onterecht) ongerust worden gemaakt.

Wettelijke regels voor medisch handelen

De commissie stelt vast dat aan de wettelijke regels voor medisch handelen, zoals de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), het Besluit bevolkingsonderzoek en de relevante privacywetgeving, zoals de Algemene verordening gegevensbescherming niet wordt voldaan. De commissie is van oordeel dat de proefpersoneninformatie onvolledig is en onvoldoende toegankelijk en begrijpelijk is voor zwangeren van 15 jaar en jonger. Zwangere adolescenten en hun (gezagdragende) ouders of voogd(en) (hierna: ouders) kunnen daardoor geen geïnformeerde keuze maken over deelname aan de prenatale screening met de NIPT.

Bij wetenschappelijk onderzoek is het gebruikelijk dat er aparte informatiebrieven zijn voor de minderjarige en voor de ouders. Dit is echter niet (wettelijk) verplicht. De aanvragers maken gebruik van een gezamenlijke informatiebrief voor de zwangeren en hun ouders. De informatie aan de zwangeren en hun ouders moet in ieder geval op elkaar afgestemd zijn en de basale informatie bevatten over het onderzoek, zoals wat deelname aan het onderzoek precies betekent. Voor het kunnen maken van een geïnformeerde keuze voor deelname is het belangrijk dat de informatie over de TRIDENT 1 en 2-studies begrijpelijk, toegankelijk en afgestemd is op (het bevattingsniveau van) de doelgroep. De commissie beveelt de onderzoekers aan om bij het schrijven van de proefpersoneninformatie gebruik te maken van de expertise van organisaties zoals de Stichting ABC.

In de informatiebrief wordt verwezen naar de 'Gedragscode verzet minderjarigen'. De commissie adviseert om hier niet naar te verwijzen. De code is (primair) geschreven voor wetenschappelijk onderzoek bij 12-minners (en wilsonbekwame proefpersonen), die zich verzetten tegen een onderzoeksinterventie waarvoor de wettelijk vertegenwoordigers (ouders/ voogden) toestemming hebben gegeven. Echter, in het geval van de TRIDENT-studies is er sprake van proefbevolkingsonderzoek en op grond van het Besluit bevolkingsonderzoek kan in beginsel geen gebruik worden gemaakt van het aanbod van de NIPT, als een 12 tot 16-jarige daar geen schriftelijke toestemming voor geeft (art. 2, eerste lid, sub b),¹ of als de zwangere van 15 jaar of jonger zich kennelijk verzet tegen deelname (art. 2, tweede lid). De Gedragscode verzet minderjarigen is daarom in deze context minder relevant.

Voor deelname aan de TRIDENT-studies vragen de onderzoekers conform het Besluit bevolkingsonderzoek (dubbele) toestemming (art. 2). Dit wil zeggen dat zwangeren onder de 12 jaar deel kunnen nemen aan de studie als de ouders daar toestemming voor

¹ Voor 12-16 jarigen die niet in staat worden geacht tot een redelijke waardering van hun belangen geldt dat schriftelijke toestemming van de (gezagdragende) ouder(s) en voogd(en) voldoende is om deel te kunnen nemen aan de TRIDENT-studies, tenzij de zwangere zich kennelijk verzet.

hebben gegeven. Voor zwangeren vanaf 12 jaar tot 16 jaar geldt het uitgangspunt dat zowel de zwangere als haar ouders toestemming moeten geven voor deelname aan de studie. Bij het ontbreken van toestemming van (één van) de ouders kan de zwangere niet deelnemen en kan zij dus niet kiezen voor de NIPT. Als de NIPT na afloop van de studie (eventueel) deel gaat uitmaken van het programma prenatale screening (dat aangeboden wordt vanuit de overheid) wijzigt het toestemmingsregime voor de 12 tot 16 jarigen. Het toestemmingsregime van de WGBO is dan van toepassing. Het uitgangspunt in de WGBO voor deze leeftijdsgroep is, evenals in het Besluit bevolkingsonderzoek, dubbele toestemming, maar bij verschil van mening tussen de minderjarige van 12 tot 16 jaar en de ouders kan de minderjarige, anders dan bij het regime van het Besluit bevolkingsonderzoek, gebruik maken van het aanbod van de NIPT als zij dat weloverwogen wenst (art. 7:450, tweede lid BW). Dit brengt met zich mee dat in de leeftijdscategorie 12-16 jaar toestemming van de zwangere in beginsel voldoende is voor het ondergaan van een NIPT, het vervolgonderzoek na een positieve NIPT en een eventuele zwangerschapsafbreking.²

De TRIDENT-studies zijn implementatiestudies. Daarbij is het van belang dat het design van de studie overeenkomt met hoe het bevolkingsonderzoek (landelijk programma prenatale screening) er straks mogelijk uit gaat zien. De commissie adviseert om die reden de WGBO in de TRIDENT-studies analoog toe te passen en bij verschil van mening tussen de zwangere en haar ouders, de zwangere adolescent toe te laten tot de studie als zij dat weloverwogen wenst.

Bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt een vergunning slechts verleend als 'bijzondere omstandigheden' daartoe aanleiding geven. Volgens de commissie zijn er bijzondere omstandigheden die het rechtvaardigen om de NIPT ook aan te bieden aan zwangeren van 15 jaar en jonger. Het doel van prenatale screening is het bieden van een reproductieve keuze aan de zwangere. Doordat de combinatietest niet meer beschikbaar is, is de NIPT de enige mogelijkheid voor zwangeren van 15 jaar en jonger om de foetus te laten testen op trisomie 21, 13 en 18, en te beslissen over het uitdragen of afbreken van de zwangerschap en de eventuele voorbereiding op de komst van een kind met trisomie 21, 13 en 18. Bovendien gaat het hier om een implementatieonderzoek waarbij de invoering van de NIPT wordt onderzocht. Hierbij is het van belang dat de gehele doelpopulatie van een beoogd bevolkingsonderzoek wordt onderzocht.

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. Er zijn geen aanwijzingen dat de uitvoering van dit amendement het belang van de volksgezondheid schaadt of zou kunnen schaden.

Advies

De commissie is van oordeel dat het amendement wetenschappelijk deugdelijk is en de nut-risicoverhouding gunstig is. Aan het derde criterium 'wettelijke regels voor medisch handelen' wordt niet voldaan. Om aan dit vereiste te voldoen dient de proefpersoneninformatie te worden

² Bij 12-16 jarigen die niet in staat zijn tot een redelijke waardering moeten (gezagdragende) ouder(s) en voogd(en) toestemming geven (art. 7:450 BW).

aangepast. De commissie adviseert dan ook om de vergunning voor dit amendement te verlenen onder de voorwaarde dat de informatie wordt aangepast, zoals hierboven beschreven.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

Samenstelling Commissie Bevolkingsonderzoek voor het advies WBO: amendement bij de TRIDENT 1 en 2

- prof. dr. O.M. Dekkers, hoogleraar klinisch epidemiologie en internist, LUMC, Leiden, *voorzitter*
- dr. E.M.M. Adang, hoofddocent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- prof. dr. M.J.M. Broeders, hoogleraar Personalized Cancer Screening, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.H.J. Das, hoogleraar communicatie & beïnvloeding, Radboud Universiteit, Nijmegen
- dr. mr. Y. Drewes, arts, gezondheidsjurist, LUMC, Leiden
- prof. dr. P.J.M. Elders, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. A. Krom, senior docent/onderzoeker, sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, LUMC, Leiden
- prof. mr. M.C. Ploem, gezondheidsjurist, Amsterdam UMC
- 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

Geraadpleegd deskundigen

- prof. dr. M.C. Cornel, hoogleraar community genetics en public health genomics, Amsterdam UMC*
- prof. dr. I.M. van Langen, hoogleraar klinische genetica, UMCG, Groningen*

Waarnemers

- mr. M.G. Kleefkens, VWS, Den Haag
- R. Thöene, RIVM Centrum voor bevolkingsonderzoek, Bilthoven

Secretaris

- Mr. dr. R.E. van Hellemond, Gezondheidsraad, Den Haag

* Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.