

Gezondheidsraad

NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening



Gezondheidsraad

NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding signalement *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*
Uw kenmerk : --
Ons kenmerk : U-8009/LvR/bp/894-A63
Bijlagen : 1
Datum : 17 december 2013

Geachte minister,

Met het signalerende advies *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening* (U-8009/LvR/bp/894-A63) en het eveneens vandaag gepubliceerde advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie* (I-1437-13/LvR/bp/894-A62), die u hierbij beide ontvangt, besteedt de Gezondheidsraad aandacht aan een nieuwe testmogelijkheid in de context van prenatale screening. Het signalement en het advies in het kader van de WBO zijn beide opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek en het signalement is daarenboven getoetst door de Beraadsgroepen Genetica, Gezondheidsethiek en gezondheidsrecht en Maatschappelijke gezondheidszorg.

In het signalement worden de ontwikkelingen vanuit het bredere historisch perspectief van prenatale screening nader belicht. De Gezondheidsraad heeft door de jaren heen over deze vorm van screening geadviseerd en op dit terrein steeds de vinger aan de pols gehouden. De ontwikkelingen overziende kan men vaststellen dat prenatale screening zich stap voor stap heeft uitgebreid. Een eerste markant moment was de publicatie in 2001 van het advies *Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie*. Daarin bepleitte de raad om de screening te beginnen met een bloedtest (de zogenoemde tripeltest) in het tweede trimester van de zwangerschap. Die zou moeten worden aangeboden aan alle zwangeren, ongeacht hun leeftijd. Drie jaar later vond de Gezondheidsraad voor testen op downsyndroom de zogeheten combinatietest, bestaande uit een kansschatting gebaseerd op de leeftijd van de zwangere, een bloedtest en een echoscopische meting van de nekplooi, beide in het eerste trimester, te verkiezen boven de tripeltest. Voor screenen op neuralebuisdefecten zou tweedetrimesterechoscopie de voorkeur verdienen. In 2010 adviseerde de raad de zwangerschapsbegeleiding verder te verbeteren door de zwangere vrouw desgewenst



Onderwerp : aanbieding signalement *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*

Ons kenmerk : U-8009/LvR/bp/894-A63

Pagina : 2

Datum : 17 december 2013

ook te informeren over trisomie 13 en 18 met een gerichte kansschatting gebaseerd op dezelfde combinatietest.

Het voorliggende signalement maakt de dynamiek in de ontwikkelingen op dit gebied duidelijk. Deze lijken zelfs in een stroomversnelling te raken. Daarmee worden blijvend vragen opgeroepen over de effectiviteit, kwaliteit en ethiek van het totale programma van prenatale screening. Voornamelijk vanuit ethisch perspectief passeren verschillende scenario's in het signalement de revue. Het meest realistisch op korte termijn is toepassing van NIPT als volgende stap na een positieve combinatietest. Inmiddels is een vergunningaanvraag voor een proefopzet van deze screeningsopzet ingediend, waarover u mij, in overeenstemming met de Wet op het bevolkingsonderzoek, om advies hebt gevraagd.

De Commissie Bevolkingsonderzoek heeft deze aanvraag in het eveneens bijgaande advies (I-1437-13/LvR/bp/894-A62) positief beoordeeld. Op langere termijn bestaat volgens het signalement de mogelijkheid dat NIPT de combinatietest voor screening op trisomie 21, 13 en 18 zou kunnen vervangen. Onderzocht zou moeten worden of, en zo ja, onder welke voorwaarden dat verantwoord kan. Zo is onder andere van belang dat echoscopie, die nu onderdeel uitmaakt van de combinatietest, niet alleen gebruikt kan worden om de kans op trisomie te helpen bepalen maar onder andere ook om de kans op aangeboren hartafwijkingen te bepalen. Mocht in de toekomst blijken dat met NIPT op veel meer chromosomale en foetale afwijkingen gescreend kan worden, dan plaatst dat ons voor complexe vragen en afwegingen.

Zover is het nu nog niet. Wel zie ik met de commissie in de huidige ontwikkelingen aanleiding om het al genoemde Gezondheidsraadadvies uit 2001 in 2015 te actualiseren. Hoe dient het screeningsaanbod precies vorm te krijgen? Welke rol is het meest doelmatig voor de verschillende prenatale onderzoeksmethoden en in welke fase van de zwangerschap? Hoe gaat prenatale screening zich verhouden tot neonatale screening en mogelijk preconceptionele screening? Wat betekenen deze ontwikkelingen voor de voorlichting aan de zwangere en haar partner? Het is maar een greep uit de vragen die hierbij spelen.

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Onderwerp : aanbieding signalement *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*

Ons kenmerk : U-8009/LvR/bp/894-A63

Pagina : 3

Datum : 17 december 2013

Zowel het signalerende advies als het advies in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek onderschrijf ik en ik stel mij voor dat te zijner tijd na goed onderling overleg een nieuwe adviesaanvraag over genoemde thematiek aan de Gezondheidsraad wordt voorgelegd.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2013/34, Den Haag, 17 december 2013

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 & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. 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.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het signalement downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/34.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. NIPT: dynamics and ethics of prenatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/34.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-983-0

Inhoud

Samenvatting *13*

Executive summary *21*

1 Inleiding *29*

2 Huidige prenatale screening *33*

2.1 Twee vormen van prenatale screening *33*

2.2 Prenatale screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen *35*

2.3 Screening op structurele afwijkingen door middel van routine-echoscopie *40*

2.4 Betrokken partijen *41*

3 Prenatale screening: normatieve kader *43*

3.1 Normatief kader voor bevolkingsonderzoek *43*

3.2 Prenatale screening en (selectieve) abortus *46*

3.3 Doel van prenatale screening op foetale afwijkingen *48*

3.4 Prenatale screening en de WBO *50*

4 Ontwikkeling van niet-invasieve diagnostiek en screening *55*

4.1 Miskraamrisico van invasieve prenatale tests *55*

4.2 Van foetale cellen naar celvrij foetaal DNA *56*

4.3	Huidige toepassingen van NIPT	57
4.4	NIPT als test op downsyndroom (en trisomie 13, 18)	59
<hr/>		
5	Ethische aspecten van prenatale screening met NIPT	65
5.1	Voordelen van een betere test	66
5.2	Mogelijke voordelen van een al vroeger toepasbare test	67
5.3	Mogelijke nadelen	68
5.4	Vragen bij een naar verwachting hogere uptake	71
5.5	Mogelijk verlies van andere bevindingen bij invoering van NIPT	73
5.6	Oneigenlijk gebruik van informatie over het geslacht	74
5.7	NIPT voor geslacht en vaderschap als direct to consumer test	76
<hr/>		
6	Toekomst: verbreding van de scope, vermenging van doelen	79
6.1	Verbreding van de screening met NIPT	79
6.2	Technologische imperatief of verantwoord aanbod?	83
6.3	Het belang van het toekomstige kind	87
6.4	Niet-gezondheidsgerelateerde eigenschappen	89
6.5	NIPT als instrument van prenatal personalised medicine	90
6.6	NIPT in de keten van preconceptiezorg tot hielprikscreening	93
<hr/>		
7	Conclusies en aanbevelingen	97
<hr/>		
	Literatuur	103
<hr/>		
	Bijlage	115
A	De commissie	117

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 breed 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 genoombrede 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 genoombrede 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 maternaal 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.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. NIPT: dynamics and ethics of prenatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/34.

In recent years, new tests have been developed to identify chromosomal abnormalities in fetuses, such as Down's syndrome. These tests are non-invasive, making use of fetal DNA found in the mother's blood, relevantly reducing the need for invasive investigations such as amniocentesis and chorionic villus sampling. The new tests represent not only a technical breakthrough, but also significant ethical relevance. To what degree do they result in improved screening, in perspective to the aim of 'providing meaningful reproductive choices' to the pregnant woman and her partner? This is one of the questions addressed by the Population Screening Committee of the Health Council in this monitoring report. The monitoring report is exploratory in nature and places the new non-invasive tests within wider developments in prenatal screening.

Current prenatal screening

Prenatal screening encompasses the array of medical tests that all pregnant women qualify for during pregnancy. This is distinct from tests that may be indicated for individual pregnant women, for example because a child with a specific abnormality has already been born in their family or to close relatives. The latter cases constitute an individual diagnostic process and not population based screening.

There are two main forms of prenatal screening: 1) screening for conditions that may lead to an unfavourable pregnancy outcome for which timely identification allows preventive intervention, and 2) screening for fetal abnormalities that may lead to a decision by the pregnant woman and her partner whether to carry the pregnancy to term or terminate it. The first form of screening pertains to infectious diseases and blood group antibodies; the second pertains to screening for Down's syndrome and other chromosomal abnormalities, as well as to screening for structural defects by the second trimester fetal anomaly scan (FAS).

Screening for Down's syndrome (trisomy 21) and other chromosomal abnormalities (trisomy 13 and 18) is a stepped procedure: the first step is a so-called combined test, which is performed at a pregnancy term of eleven to fourteen weeks. Pregnant women in whom the combined test indicates an elevated risk of a child with Down's syndrome (or trisomy 13 or 18) are offered follow-up testing to determine whether the fetus has indeed a chromosomal abnormality. This is done using amniocentesis (at fifteen to eighteen weeks) or chorionic villus sampling (at eleven to fourteen weeks). Data from the Netherlands show that the combination test identifies 85-95 percent of all pregnancies with trisomy 21 (sensitivity), with a specificity of 93-95 percent (5-7 percent false-positive results). Far fewer women make use of the combined test in the Netherlands than in other European countries; uptake is 27 percent here, compared to over 90 percent in Denmark, for example. Amniocentesis and chorionic villus sampling are invasive procedures during which cells are harvested from the amniotic fluid or the placenta. This is associated with a small risk (0.3 to 0.5 percent) of miscarriage. Some centres only look for the presence of trisomy 21, 13 and 18 (and any sex chromosome abnormalities) using these follow-up tests. Other centres also look for other microscopically visible chromosomal abnormalities, or employ new techniques (*chromosomal micro-arrays*) that also allow identification of sub-microscopic abnormalities.

FAS investigates all possible ultrasonographically observable structural abnormalities to the central nervous system, the spinal column, the face, the chest cavity, the heart, the abdomen and the limbs. However, FAS is also a care instrument that provides information (for example about fetal growth and the amount of amniotic fluid) that may be important for optimal care during pregnancy and delivery. Pregnant women often see this scan as a first opportunity to see their child. The uptake (about 90 percent) is much higher than for the combined test. If an abnormality is observed during this scan, it is not always clear what the clinical meaning is. The pregnant woman then qualifies for follow-up testing via advanced ultrasound examination, amniocentesis or both.

Normative framework for prenatal screening

Population screening is defined as: the offering of medical investigations to people who have no symptoms or other reasons to seek medical care for the conditions that are the target of the investigation. Screening is only justified if the usefulness of said offer has been proven, and the advantages for the participants clearly outweigh the disadvantages. For most forms of screening, this means that health gains may be achieved through timely treatment or prevention. This also applies to the prenatal screening programme for infectious diseases and blood group antibodies.

The situation is different for screening for fetal abnormalities such as Down's syndrome. The purpose is not health gain at all, but to inform a decision on whether or not to carry a pregnancy to term. If they carry to term, it allows those involved to prepare for the birth of a sick or handicapped child. If they do not, they avoid giving birth to a sick or handicapped child. No matter how difficult or painful, many pregnant women and couples feel it is important to be given the choice if the fetus does have a serious abnormality. Prevention as a social objective, focused, for example, on reducing care costs for people with congenital conditions or handicaps, is not the goal of such screening. If this were the case, those who claim that prenatal screening for fetal abnormalities is a discriminatory practice that sends the message that people with conditions and handicaps are unwelcome in society would be right. That the aim is entirely different – the provision of useful reproductive choices to the pregnant woman and her partner – must be demonstrated by the practice and offering of such screening tests.

The purpose of the Population Screening Act (WBO) is to protect individuals against high-risk forms of population screening, which includes psychosocial risks. The WBO requires permits for specific categories of population screening. One such category is screening for severe conditions for which no treatment or prevention options exist. Prenatal screening for fetal conditions was also (even specifically) considered during preparation of this bill. The Minister of Health, Welfare and Sports decides on permit applications after obtaining advice from the Health Council. When evaluating the application, the Health Council examines the scientific validity of the planned screening, whether it is in accordance with legal rules and regulations for medical actions and whether the risk-benefit balance is beneficial for the participants. A permit was issued in 2007 for the current screening for Down's syndrome and trisomy 13 and 18, as well as for FAS as a screening test for neural tube defects.

Development of non-invasive diagnosis and screening

Since the 1990s, there have been high hopes for what is now referred to as non-invasive prenatal test (NIPT). Non-invasive means that investigations into potential chromosomal abnormalities or genetic defects in the fetus are no longer necessarily associated with a risk of miscarriage or other complications related to amniocentesis or chorionic villus sampling.

The discovery of fragments of cell-free fetal DNA in maternal plasma in the late 1990s was a major breakthrough. Cell-free fetal DNA-based tests have since been developed that can be used for diagnosis and screening, referred to as NIPT. Current applications include sex determination within the context of prenatal diagnosis, for example if the pregnant woman is a carrier of a sex-linked disease such as haemophilia or Duchene's muscular dystrophy, or for the prevention of unnecessary treatment of a male fetus in pregnant women at risk of having a child with androgenital syndrome (AGS). NIPT is currently also used for non-invasive diagnosis of autosomal dominant conditions in which the male partner (and not the pregnant woman) carries the mutation responsible for the disease. The first application of NIPT within the context of prenatal screening is testing fetRhesus D status in fetuses of RhD negative pregnant women. NIPT as a test for chromosomal abnormalities such as Down's syndrome and trisomy 13 or 18 is based on *massive parallel sequencing* (MPS) of cell-free DNA fragments. MPS can show, for example, that maternal plasma contains more DNA molecules from chromosome 21 than would be expected if the pregnant woman and the fetus both had a normal chromosome pattern.

A recent systematic review found that NIPT for trisomy 21 does not allow final diagnosis. As a screening test it might well have better properties than the current combined test. Based on recent studies, test sensitivity is 99.5 percent and specificity is 99.7 percent. This means that 0.5 percent of trisomy 21 cases is not identified (false negative) and that in 0.3 percent of pregnancies without trisomy 21, a positive test result is given (false positive). However, as most studies are focused on the performance of the new test in high-risk pregnancies, it remains insufficiently clear to what extent these positive properties also apply to the general population, where the prevalence of trisomy 21 is lower. Therefore, the new test is not yet recommended as an alternative to the combined test within the context of screening programmes, neither in the Netherlands or abroad. NIPT is offered to pregnant women with an elevated risk due to a positive combined test as second (follow-up) screening test. The advantage of this over the current approach to screening is that pregnant women almost always receive a reassuring

(negative) test result in such cases, which is also highly reliable. An invasive test would only follow in the event of an unfavourable (positive) NIPT result, because a final diagnosis is needed if the pregnant woman is to consider terminating the pregnancy. This strategy with NIPT as second screening test can significantly reduce the number of invasive procedures. A disadvantage of NIPT is, that it sometimes fails and needs to be repeated (or an invasive test has to be performed instead).

Once the validity of NIPT as a test for Down's syndrome (and trisomy 13, 18) can be sufficiently established in the general population, the question whether NIPT should be used as first-line screening test – instead of the combined test – may arise.

Ethical aspects of prenatal screening with NIPT

The greater sensitivity of NIPT as first line screening means that compared with the combined test, more pregnancies with the targeted chromosomal abnormality will be identified. This is important, because more participating pregnant women will then receive reliable information that provides them with a reproductive choice that they would otherwise not have had. Other advantages are a significant decrease in the number of pregnant women who are needlessly exposed to uncertainty, fewer invasive procedures and fewer miscarriages and other complications due to such procedures. The importance of a test that is better on all aspects is underlined by a recent study of beliefs among pregnant women, which showed that the uncertainty associated with the combined test is a key reason not to participate in the current screening programme.

The potential disadvantages of NIPT can be summarized as routinization. The disadvantage of a simple, safe test may be that participation is considered self-evident and presented as such by care providers. This may lead to pregnant women (and their partners) not fully realising that the test results may leave them with a major and possibly extremely difficult decision. Worries about routinization as the downside to the potential advantages of NIPT is primarily associated with the at least at present unrealistic scenario in which NIPT would allow final diagnosis (one-step scenario). However the Committee is of the opinion that also the scenario in which NIPT as a first-line screening test replacing the current combined test harbours a risk of routinization. Ironically, the introduction of a test that may bring useful reproductive choices to more pregnant women may undermine said goal in practice, as pregnant women may feel pressured to submit to such screening.

The Committee believes the fact NIPT can provide information on the sex of the fetus at an early stage during pregnancy is worrying, as this information may be used by some pregnant women or couples to decide to abort due to undesired sex. It should be noted that NIPT is not only becoming available via health care (prenatal screening or diagnosis), but is also being offered commercially, among other things for sex determination.

Future developments: broadening scope, blending of goals

To date, technical limitations and cost have dictated screening options rather than criteria based on content. However, once NIPT can be deployed with a narrow or genome-wide spectrum, the question of the desired scope of screening will become unavoidable. A key condition is that advantages for participants must outweigh the disadvantages (proportionality). In the opinion of the Committee, it remains to be seen whether this is the case for genome-wide prenatal screening. Potential disadvantages include the risk of unclear outcomes, identification of risk factors for a late-onset disease, and finding abnormalities and risk factors related to a phenotype that is expected to be mild. The difficulty with such outcomes is that the pregnant woman (and her partner) may be presented with difficult to handle and burdensome choices. Another key question is whether informed choice is feasible for genome-wide prenatal tests. If the choices in question are not actually made by the pregnant woman and her partner, they will unavoidably be determined by the desires and interests of others. This includes the technological imperative, the research agenda of some professionals and, via an indirect route, the interests of society in preventing the birth of children with expensive conditions or handicaps (prenatal screening as prevention).

A separate but important question is how to take the interests of the future child into account when performing genome-wide NIPT. If it becomes possible to sequence and analyse the entire fetal genome in maternal plasma in the future, how can it be prevented that acquiring said information will rob the unborn child of his 'right to an open future'? NIPT is expected not only to result in a broader scope for screening for fetal abnormalities, but the distinction between diagnosis and prenatal screening for conditions relevant to good pregnancy outcomes will become blurred if NIPT would increasingly be used for the latter as well. This includes mapping gene expression patterns that predict pregnancy complications and fetal developmental disorders, for example, as well as findings that can lead to medical treatment for the fetus. This creates a confluence of various prenatal screening goals (health gains and treatment options), which is already an issue

present with FAS. As with FAS, there is a risk that self-evidence of one goal can cause that sight of the aspect of choice implied by the other is lost. To prevent this, the Committee believes the options intended for specific purposes must be presented separately wherever possible.

Conclusions and recommendations

NIPT as an early, completely safe and direct diagnostic test is not currently a feasible option. A realistic scenario is NIPT as the first follow-up test after a combined test indicating an elevated risk of trisomy. In time, NIPT may prove an alternative to the combined test. Although screening with NIPT can currently be considered, at most, safer and more reliable than the current approach, the Committee believes this suffices for consideration of NIPT in the screening programme. It particularly means that disadvantages of the screening for participants decrease, increasing the appeal of the advantages of participation (the intended reproductive choice) for a larger group. Removing impediments can lead to improved achievement of screening goals. The Committee does feel that implementation studies should explicitly examine the potential disadvantages, such as the fact NIPT sometimes fails.

To date, the worries discussed in the literature on NIPT are primarily concerned with the possibility of routinization as a downside to an improved screening procedure. This may come at the cost of careful decision making, and make screening options vulnerable to the criticism that what is labelled reproductive autonomy is in fact nothing more than preventing the birth of children with conditions and handicaps that are costly for society. The Committee does not consider this a valid reason to reject improvement of current screening processes with NIPT. However, it does mean the development of daily practice must be carefully examined within the context of screening objectives. And that providing careful information and counselling will be no less important as screening tests become simpler, more reliable and safer.

There are currently differences between centres in terms of approaches to follow-up testing, and the issue of which test results are shared with the pregnant woman. These differences result in treatment inequality for participants in the national screening programme, and raise the question of what follow-up testing should be considered appropriate. The Committee believes consensus on this topic is desirable.

An unavoidable question for the future is what the scope of screening tests should ultimately be, who should make the decisions, and based on what criteria. The Committee notes that assuming the goal of ‘providing meaningful reproductive choices’ is best served by screening that is as broad as possible, is too simplistic.

The Committee expects that the developments outlined in this monitoring report will have a major impact on the daily practice of prenatal screening in the coming decade. There is a strong need for steering focused on a responsible and timely transition to *prenatal personalised medicine*. How future-proof the current normative framework is, as well as the role of the WBO in this area, must also be examined critically.

Inleiding

De concrete aanleiding voor dit signalement van de Commissie Bevolkingsonderzoek (BVO) is de lang verwachte doorbraak in de ontwikkeling van niet-invasieve prenatale tests (NIPT) voor het opsporen van chromosoomafwijkingen (zoals downsyndroom) bij de foetus. Niet-invasief betekent in dit verband dat voor de test gebruik gemaakt kan worden van DNA van de foetus in het bloed van de moeder. Een riskante vruchtwaterpunctie is dan veel minder vaak nodig, wat de screening veiliger en voor zwangere vrouwen (of paren) aantrekkelijker maakt. In een gezamenlijke vergadering (februari 2012) van de Commissie BVO, de Beraadsgroep Genetica is geconstateerd dat het beschikbaar komen van deze nieuwe testmogelijkheid niet alleen een technische doorbraak betekent, maar ook vanuit ethisch perspectief aandacht behoeft. Besloten werd een verkennend signalement op te stellen waarin NIPT in een bredere context wordt geplaatst. In de titel van het signalement wordt die bredere context aangeduid met de woorden 'dynamiek en ethiek'. Het gaat om een ethisch signalement; dat wil zeggen dat de nadruk niet ligt op de technische aspecten, maar op de implicaties van NIPT voor het debat over de voorwaarden voor een verantwoord aanbod van prenatale screening op foetale afwijkingen. Dit signalement is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek; zie voor de samenstelling bijlage A. De tekst is voorbereid door dr. W.J. Dondorp en prof. dr. G.M.W.R. de Wert, verbonden als senior onderzoeker respectievelijk hoogleraar biomedische ethiek aan de Universiteit Maastricht, afdeling Health, Ethics & Society, onderzoeksscholen GROW en CAPHRI.

Dynamiek

Het signalement laat zien dat de introductie van NIPT niet op zichzelf staat, maar een onderdeel vormt van een door nieuwe testmogelijkheden gedreven dynamische transformatie van de praktijk van prenatale screening. Een belangrijke tendens is: zoveel mogelijk klinisch relevante afwijkingen opsporen, liefst zo vroeg mogelijk in de zwangerschap en zonder onnodige risico's. Hoewel NIPT als test op downsyndroom (en trisomie 13, 18) niet meteen een verbreding van de scope van de screening betekent, is niet ondenkbaar dat NIPT uiteindelijk kan worden ingezet om al vroeg in de zwangerschap een complete genomscan te doen. Technisch is dat laatste nu nog niet mogelijk en de kosten zijn voorlopig een belemmering, maar de ontwikkelingen gaan hard en de kosten dalen snel. De tendens om zoveel mogelijk klinisch relevante afwijkingen op te sporen is op dit moment al zichtbaar in de introductie van nieuwe moleculaire tests in het (invasieve) vervolgonderzoek na een afwijkende kansbepalende screeningstest of een afwijkende routine-echo. Die routine-echo is Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) genoemd en is trouwens zelf een brede screeningstest, waarmee zeer uiteenlopende structurele afwijkingen kunnen worden opgespoord, naast markers die aanleiding geven tot nader onderzoek.

Een andere ontwikkeling die zich naar verwachting steeds duidelijker zal aftekenen is dat een en dezelfde test of onderzoek voor verschillende doelen kan worden gebruikt, niet alleen voor het opsporen van afwijkingen die voor de zwangere een reden kunnen zijn om te vragen om zwangerschapsafbreking, maar ook om aandoeningen te vinden die mogelijk al tijdens de zwangerschap kunnen worden behandeld (foetale therapie), en ook om voor een goede begeleiding van de verdere zwangerschap en de bevalling relevante risicofactoren op het spoor te komen. Nu al is het SEO een voorbeeld van een dergelijk onderzoek en naar verwachting zal ook NIPT die verschillende rollen kunnen vervullen.

Ethiek

Het signalement bespreekt deze dynamiek tegen de achtergrond van het bestaande normatieve (ethische en juridische) kader voor bevolkingsonderzoek (of screening), en maakt daarbij onderscheid tussen twee soorten prenatale screening: screening die kan leiden tot een betere uitkomst van de zwangerschap voor moeder en kind, en screening op foetale afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. Net als voor alle andere vormen van bevolkingsonderzoek geldt dat prenatale screening alleen verantwoord kan worden aangeboden als de voordelen voor de deelnemers duidelijk opwegen tegen de

altijd ook aanwezige nadelen (bijvoorbeeld ongerustheid of foutieve uitkomsten). Maar prenatale screening op foetale afwijkingen is bijzonder omdat bij de beoogde voordelen niet moet worden gedacht aan het bereiken van gezondheidswinst. Het doel van deze screening is: zwangeren (met hun partner), als zij dat willen, informatie over de foetus te geven die voor hen wel of niet reden kan zijn om de zwangerschap af te breken. Of nieuwe testmogelijkheden of andere aanpassingen van het aanbod tot een verbetering van de screening leiden, moet in het licht van die doelstelling beoordeeld worden.

Doel van het signalement

Het signalement heeft een verkennend en agenderend karakter. Het laat zien dat de geschetste dynamiek op diverse punten spanning kan opleveren met het bestaande normatieve kader. Hoe ‘transpanter’ we de foetus kunnen maken, hoe actueler de vraag welke informatie daadwerkelijk bijdraagt aan het verschaffen van zinvolle handelingsopties aan de zwangere en haar partner en welke stem zij daar wel of niet zelf in kunnen hebben. En hoe gemakkelijker en veiliger het wordt om de foetus te laten testen, hoe groter de uitdaging om deelname aan de screening als een keuzemogelijkheid en niet als een vanzelfsprekendheid te presenteren. Er rijzen ook nieuwe vragen, waar het normatieve kader niet op was voorbereid: hoe moet de counseling er uit zien als het gaat om tests met meer dan één doelstelling? En wat te denken van het recht op niet weten van kinderen wier volledige genoom straks al voor de geboorte in kaart is gebracht? Deze vragen laten zien dat nieuwe maatschappelijke discussie over en reflectie op de ethiek van prenatale screening noodzakelijk is. Het alternatief is dat de verdere dynamiek voornamelijk wordt bepaald door wat technisch kan en financieel haalbaar is.

Opzet

Hoofdstuk 2, 3 en 4 schetsen de achtergrond en bevatten een overzicht van de huidige screeningspraktijk, een uitleg van het normatieve kader voor prenatale screening en informatie over de ontwikkeling van NIPT. In hoofdstuk 5 bespreekt de commissie relevante ethische aspecten en implicaties van de mogelijke toepassing van NIPT in de bestaande screening op downsyndroom (en trisomie 13, 18). Hoofdstuk 6 kijkt naar de toekomst en voorziet een scenario waarin de scope van de screening met NIPT zich verder verbreedt en het ook niet meer alleen gaat om het opsporen van afwijkingen die voor de zwangere een reden kunnen zijn voor het afbreken van de zwangerschap. In hoofdstuk 7 komt de commissie met conclusies.

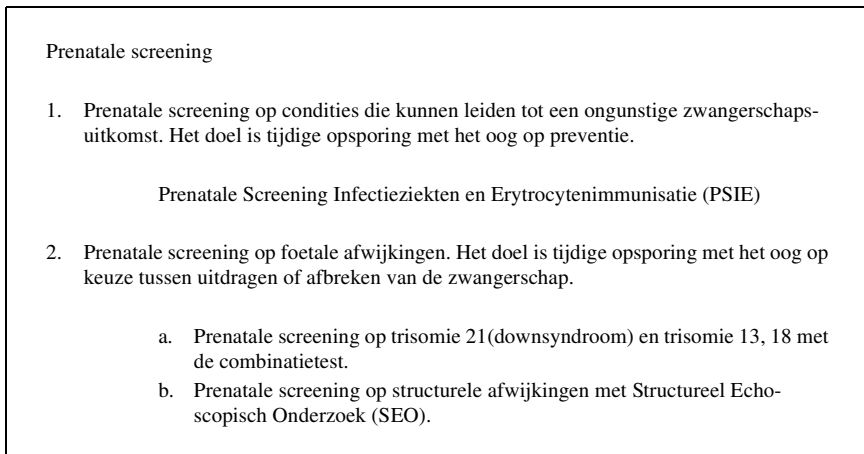
Huidige prenatale screening

In overkoepelende zin verwijst de term prenatale screening naar het routineaanbod van medische tests tijdens de zwangerschap. Routineaanbod wil zeggen dat het gaat om tests waar alle zwangere vrouwen voor in aanmerking komen. Tests waarvoor individuele zwangeren een indicatie kunnen hebben (op grond van hun eigen medische geschiedenis of de familieanamnese) vallen daarbuiten. Dit hoofdstuk beschrijft de huidige prenatale screeningspraktijk in Nederland.

2.1 Twee vormen van prenatale screening

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 (zie figuur 1). Zoals in dit signalement zal blijken, is dat onderscheid niet waterdicht. Bovendien zal de grens tussen deze twee vormen van prenatale screening door de hier beschreven ontwikkelingen verder vervagen.

Het bestaande programma voor Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) valt in de eerstgenoemde categorie. Bij deze screening wordt een bloedmonster van de zwangere onderzocht op hepatitis B, syfilis (lues), hiv, rhesus-factor (RhD en Rhc) en irregulaire erytrocyten antistoffen (IEA). De bloedafname voor deze screening vindt plaats tijdens het eerste



Figuur 1 Vormen van prenatale screening in Nederland.

consult met de verloskundig hulpverlener. Voor de bloedafname wordt de toestemming van de zwangere gevraagd nadat zij over de screening informatie van de verloskundige heeft ontvangen. Vrijwel alle zwangeren geven toestemming voor dit onderzoek.

Sinds juli 2011 is het PSIE-programma uitgebreid met vervolgonderzoek bij RhD-negatieve zwangeren. In de 27^e week van de zwangerschap wordt bij hen, eveneens door middel van een bloedtest, gekeken wat de RhD status van de foetus is. Doel daarvan is na te gaan of de zwangere wel of niet medicatie moet krijgen om rhesusziekte (afbraak van rode bloedcellen) bij de foetus te voorkomen. Voor die test wordt gebruik gemaakt van NIPT: de nieuwe techniek van prenataal genetisch onderzoek die is gebaseerd op de aanwezigheid van foetaal DNA in het bloedplasma van de zwangere (zie 4.3).

De PSIE maakt deel uit van het Nationaal Programma Bevolkingsonderzoek (NPB): een bundeling van door de overheid gefinancierde landelijke screeningsprogramma's waaronder (onder meer) de programma's voor neonatale screening (hielprikscreening bij pasgeborenen), borstkankerscreening, baarmoederhalskankerscreening en de in 2013 in te voeren darmkankerscreening. Voor al die programma's geldt dat ze worden aangeboden met een preventief doel: het terugdringen van ziekte en sterfte door tijdige opsporing gevolgd door behandeling of preventie van bepaalde aandoeningen.

Bij de tweede vorm van prenatale screening: screening op afwijkingen bij de foetus, gaat het ook om tijdige opsporing, maar dat betekent hier iets anders. Hier wil tijdig zeggen: vóórdat de zwangerschap al zover gevorderd is dat een moge-

lijk door de zwangere (en haar partner) gewenste abortus wettelijk niet meer mogelijk is.* Vanwege die andere doelstelling is deze screening buiten het NPB gelaten; zij wordt aangeboden door acht regionale Centra voor Prenatale Screening en (deels) betaald uit het collectief gefinancierde basispakket in plaats van rechtstreeks door de overheid.**

De bestaande prenatale screening op foetale afwijkingen kent twee onderdelen. Het eerste is gericht op het vinden van downsyndroom en enkele andere chromosoomafwijkingen. Deze screening bestaat uit een risicoschattende test in het eerste trimester van de zwangerschap, al dan niet gevolgd door een vruchtwaterpunctie of vlokkentest; het tweede deel van de screening is het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) in het tweede trimester van de zwangerschap (bij een zwangerschapsduur van 18-22 weken). Daarbij wordt onder meer gekeken naar de structuur en ontwikkeling van de organen van het kind. Bij het SEO kunnen afwijkingen aan allerlei lichaamsstructuren van de foetus aan het licht komen.

2.2 Prenatale screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen

Prenatale screening op downsyndroom wordt in ons land sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw aangeboden aan zwangere vrouwen (en hun partners). Aanvankelijk hield het aanbod in dat zwangeren van 36 jaar of ouder, als zij dat wilden, in aanmerking kwamen voor een vruchtwaterpunctie of de (vanaf de jaren tachtig beschikbare) vlokkentest. Dat zijn invasieve procedures: bij de vruchtwaterpunctie wordt met een naald via de buikwand van de zwangere vruchtwater opgezogen waarin zich foetale cellen bevinden die vervolgens onderzocht worden op eventuele afwijkingen. Bij de vlokkentest wordt het onderzoek gedaan in cellen uit de placenta, verkregen met een naald via de buikwand of met een katheter of biopsietang via de vagina. Voordeel van de vlokkentest is dat die eerder in de zwangerschap kan worden toegepast (vanaf elf weken) dan de vruchtwaterpunctie (vanaf vijftien weken). Maar een probleem bij de vlokkentest is dat de chromosomale make-up van de cellen in de placenta (vlokken) niet in alle

* Die termijn wordt afgeleid uit artikel 82a van het Wetboek van Strafrecht, waar is bepaald dat onder 'een ander van het leven beroven' ook is begrepen: 'het doden van een vrucht die naar redelijkerwijs verwacht mag worden in staat is buiten het moederlichaam in leven te blijven'. Op basis van medisch inzicht wordt er van uitgegaan dat de daarmee bedoelde levensvatbaarheids grens ligt bij een zwangerschapsduur van 24 weken.

** Vrouwen jonger dan 36 moeten de risicoschattende combinatietest zelf betalen, behalve als zij een indicatie hebben voor prenataal onderzoek.

gevallen gelijk is aan die van de foetus. In 1 tot 2 procent van de vlokcentests is sprake van *confined placental mosaicism*; dat wil zeggen dat in (een deel van) de vlokken een chromosoomafwijking wordt gevonden, terwijl de foetus een normaal chromosomenpatroon heeft.² Dat kan leiden tot een fout-positieve uitslag.* Twijfel over de representativiteit van de uitslag is aanleiding voor vervolgonderzoek met een vruchtwaterpunctie.^{4,5}

Het aanbod van prenatale screening met deze tests was oorspronkelijk beperkt tot een op leeftijd geselecteerde verhoogd-risicogroep. Tot 1985 lag de grens bij 38 jaar, daarna gold het aanbod voor zwangeren van 36 jaar en ouder. Voor die inperking waren verschillende redenen, waaronder het feit dat het verkrijgen van vruchtwater of placentamateriaal gepaard gaat met een zeker risico op een miskraam. Dat risico werd destijds op ongeveer één procent geschat (tegenwoordig gaat men uit van 0,3-0,5 procent; zie paragraaf 4.1). Vanwege dat risico, maar ook vanwege de kosten van die tests en de toenmalige laboratoriumcapaciteit, werd de screening niet aan alle zwangeren aangeboden, maar alleen aan degenen die door hun leeftijd een verhoogde kans hebben op een kind met een chromosoomafwijking. Bij jonge vrouwen is die kans klein, maar boven de 30 wordt hij snel groter met het toenemen van de leeftijd. De grens van 36 jaar is betrekkelijk arbitrair en was mede gebaseerd op de capaciteit van de klinisch genetische centra.

Halverwege de jaren tachtig werd gevonden dat meting van de concentratie van alfa-foetoproteïne (AFP) en andere stoffen in het bloedserum van de moeder (*triple test*), samen met de leeftijd van de zwangere, een betere manier opleverde om een verhoogd-risicogroep af te bakenen dan leeftijd alleen. Daarmee ontstond het huidige uit twee stappen bestaand screeningstraject, waarin eerst door middel van een risicoschattende test een voorselectie wordt gedaan, ter bepaling van de groep aan wie vervolgens een vruchtwaterpunctie of vlokcentest wordt aangeboden. De bestaande voorselectie op basis van leeftijd alleen kon daarmee vervallen, iets wat in de praktijk nog altijd niet volledig is gebeurd. In Nederland heeft het langer dan elders geduurd voordat deze vorm van tweestapsscreening formeel (in 2007) werd ingevoerd.

* Om mosaïcisme niet te missen, moet het vlokkenmateriaal op twee verschillende manieren worden geanalyseerd (*short term* en *long term culture*: gericht op verschillende celtypen in de vlok).¹ Als die procedure wordt gevolgd, is de vlokcentest zeer betrouwbaar.^{2,3}

Combinatietest

Op dit moment wordt de eerste stap in het screeningstraject uitgevoerd met behulp van de zogenoemde combinatietest in het eerste trimester (tussen elf en veertien weken). De uitslag (risicoschatting) is gebaseerd op de leeftijd van de zwangere, de uitkomst van een bloedserumtest waarbij naar twee biochemische markers wordt gekeken*, en een echoscopische meting van de dikte van de nekplooï van de foetus (nekplooïmeting). Als afkappunt geldt op dit moment in Nederland een kans op een kind met downsyndroom van 1:200 op het moment van het doen van de test. Zwangeren met een hogere kans (positieve combinatietest) krijgen een aanbod van vervolgonderzoek door middel van een vruchtwaterpunctie (bij vijftien tot achttien weken) of vlokcentest (bij elf tot veertien weken), waarmee kan worden vastgesteld of de foetus inderdaad een chromosoomafwijking heeft. Nederlandse gegevens laten zien dat met de combinatietest 85-95 procent van alle zwangerschappen met trisomie 21 worden gevonden, terwijl 5-7 procent van de zwangeren zonder foetus met trisomie 21 ten onrechte een positieve combinatietest krijgt (specificiteit 93-95 procent).⁶⁻⁸ In Nederland was de combinatietest aanvankelijk alleen gericht op het bepalen van het risico op trisomie 21 (downsyndroom). Echter, ook bij een negatieve combinatietest voor downsyndroom kan de uitslag wijzen op een verhoogde kans op het krijgen van een kind met trisomie 13 (syndroom van Patau) of trisomie 18 (syndroom van Edwards). Dit betreft zeer ernstige chromosoomafwijkingen die in de meeste gevallen leiden tot een miskraam, intra-uteriene sterfte, of sterfte in de eerste levensmaanden. Omdat de screening niet op deze aandoeningen was gericht, rees de vraag of hulpverleners zwangeren dan wel over een verhoogd risico op trisomie 13 en 18 zouden mogen informeren. De vergunning voor de screening onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) betrof immers uitsluitend downsyndroom (zie paragraaf 3.4). Na een advies van de Commissie WBO van de Gezondheidsraad is in 2010 besloten om bij de combinatietest voortaan ook gericht naar het risico op trisomie 13 en 18 te kijken, middels een voor die afwijkingen aangepast algoritme, en om de informatie en counseling daarop aan te passen. Zwangeren met een positieve combinatietest voor één van deze trisomieën (21, 13 of 18) komen in aanmerking voor een vruchtwaterpunctie of vlokcentest.

* *pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije β -fractie van humaan choriongonadotrofine (free β -hCG)*

Vervolgonderzoek: breed, smal, breder

Tot voor kort werd bij die vervolgstap op het via vlokcentest of vruchtwaterpunctie verkregen materiaal een microscopisch onderzoek gedaan, waarbij naar alle chromosomen wordt gekeken (karyotypering). Met die vervolgttest kunnen dus ook andere afwijkingen worden opgespoord dan alleen downsyndroom of trisomie 13 of 18. Dat betreft zowel mildere (bijvoorbeeld sommige geslachtschromosomale aandoeningen) als zeer ernstige afwijkingen. Deze karyotypering is gedurende tientallen jaren de gouden standaard geweest in de prenatale diagnostiek van chromosoomafwijkingen. Inmiddels maken veel centra (ook) gebruik van een goedkopere en snellere moleculaire *rapid aneuploidy test* (RAD). Eén van de argumenten om de karyotypering te vervangen door RAD is dat daarmee een gerichte test mogelijk is waarmee alléén wordt gekeken naar de chromosoomafwijkingen waarop de screening ook was gericht (*test what you screen for*). Daarmee voorkomt men zogenoemde niet-gezochte bevindingen, iets dat bij karyotypering niet te vermijden valt.⁹ In de praktijk wordt echter een bredere RAD-test gebruikt, waarin behalve naar trisomieën 21, 13 en 18 ook naar aneuploidie van de geslachtschromosomen wordt gekeken.

Overigens wordt het pleidooi voor meer gericht vervolgonderzoek na een positieve combinatietest niet door iedereen onderschreven. In de discussie over de voor- en nadelen van RAD versus karyotypering is ook de opvatting verdedigd dat het onverantwoord zou zijn voor het vervolgonderzoek een test te kiezen waarmee men aandoeningen mist die men met karyotypering wel zou vinden. Dat zou neerkomen op lichtzinnig gebruik van het langs riskante weg (vruchtwaterpunctie, vlokcentest) verkregen celmateriaal.¹⁰ Overigens is uit Nederlands onderzoek gebleken dat de kans op het missen van een betekenisvolle chromosoomafwijking door bij patiënten met een blanco eigen en familieanamnese en zonder herhaalde miskraam voor RAD te kiezen, zeer klein is.¹¹

Sommigen bepleiten nog een stap verder te gaan ende klassieke karyotypering te vervangen door een nieuwe moleculaire test (*chromosome microarray*; CMA) waarmee ook submicroscopische chromosoomafwijkingen kunnen worden gevonden.^{12,13} Bij toepassing als vervolgonderzoek na een afwijkende combinatietest zou daarmee ongeveer 1 procent meer klinisch relevante afwijkingen kunnen worden opgespoord*. De prijs is echter een grotere kans op uitkomsten waarvan de klinische betekenis onduidelijk is (*Variants of Unclear Clinical Significance*: VOUS) en die wel of niet kunnen betekenen dat het kind een aandoe-

* Bij toepassing als vervolgonderzoek na een afwijkende echo gaat het om ca. 6 procent meer klinisch relevante afwijkingen.¹²

ning of ziekte heeft. De kans daarop is afhankelijk van het design van de array.¹⁴ Ook kunnen bij toepassing van microarrays *late-onset* ziekten aan het licht komen, waaronder neurologische aandoeningen en vormen van kanker, zowel bij de foetus als bij de ouders (wanneer bij hen onderzoek wordt gedaan om de erfelijkheid van een variant vast te stellen). Dergelijke niet-gezochte uitkomsten doen zich naar schatting bij 0,1-0,2 procent van de array-analyses voor.¹⁵

In Nederland zijn er grote verschillen in het beleid van de centra met betrekking tot vervolgonderzoek bij zwangeren met een positieve combinatietest. Het beleid loopt uiteen van uitsluitend RAD (Nijmegen en Groningen), via de zwangere laten kiezen tussen RAD en karyotypering (Utrecht), tot gebruik van microarrays (Rotterdam).^{*} Ook in het buitenland maken centra op dit punt verschillende keuzes. In de Verenigde Staten is de angst iets te missen dat juridische consequenties zou kunnen hebben een belangrijke drijfveer om bij het vervolgonderzoek te kiezen voor verbreding en zeker niet voor versmalling.

In Nederland krijgen alle zwangeren informatie over de screening op downsyndroom (en trisomie 13, 18). Vrouwen jonger dan 36 moeten de risicoschatende combinatietest zelf betalen, behalve als zij een indicatie hebben voor prenataal onderzoek, bijvoorbeeld vanwege de eerdere geboorte van een kind met downsyndroom. De kosten bedragen ongeveer 150 euro. Vrouwen van 36 jaar of ouder kunnen als zij dat willen ook direct een vlokcentest of vruchtwaterpunctie ondergaan (de klassieke leeftijdsscreening). Het percentage zwangeren dat gebruik maakt van de combinatietest (uptake) is in Nederland lager dan in andere Europese landen. In 2010 ging het in ons land om ongeveer 27 procent van de zwangeren, met aanzienlijke regionale verschillen.^{16,17} Elders in Europa worden veel hogere uptakecijfers gerapporteerd. In Denemarken, bijvoorbeeld, maakte in 2007 meer dan 90 procent van de zwangeren van de screening gebruik.¹⁸ Een recent vragenlijstonderzoek in twee Nederlandse regio's wees uit dat vrouwen die de screening afwijzen daarvoor verschillende redenen hebben. Twee derde liet weten downsyndroom geen reden te vinden voor het afbreken van de zwangerschap, een derde ging ervan uit dat de eigen kans op een kind met downsyndroom laag was en een kwart gaf aan weinig vertrouwen te hebben in de betrouwbaarheid van de combinatietest.¹⁹ In een ander, kwalitatief, onderzoek werden de nadelen van de huidige screening (betrouwbaarheid combinatietest, risico's vervolgonderzoek) als belangrijkste reden genoemd om niet mee te doen.²⁰ Van de vrouwen met een positieve uitslag van de combinatietest (onge-

* Als bij de nekplooiemeting (het echodeel van de combinatietest) een sterk verdikte nekplooi ($\geq 3,5$ mm) wordt gevonden, is dat op zichzelf aanleiding tot nadere diagnostiek, waarvoor inmiddels vaak (ook) gebruik wordt gemaakt van microarrays.

veer 5 procent van alle deelnemers), maakt 65 procent gebruik van het aanbod van invasief vervolgonderzoek (vruchtwaterpunctie of vlokcentest). In de leeftijdsgroep tot 36 jaar is dit percentage 61 procent.²¹

2.3 Screening op structurele afwijkingen door middel van routine-echo-scopie

In zijn advies uit 2001 was de Gezondheidsraad terughoudend over het nut van een routine-echo behalve als mogelijke screeningstest voor neuralebuisdefecten (zoals spina bifida: open rug). Hoewel het SEO in 2007 onder die noemer als vorm van prenatale screening is ingevoerd, is wel duidelijk dat het in de praktijk onmogelijk is om bij dat onderzoek uitsluitend naar neuralebuisdefecten te kijken. In feite is het SEO een test op alle mogelijke echoscopisch zichtbare afwijkingen aan structuren als het centraal zenuwstelsel, de wervelkolom, het gezicht, de borstholte, het hart, de buik, en de extremiteiten.

Veel zwangeren zien de echo vooral als een eerste gelegenheid om hun kind te zien. Dat maakt het lastig om de boodschap over te brengen dat het gaat om een screeningstest op allerlei meer of minder ernstige afwijkingen en aandoeningen bij de foetus. Maar ook voor hulpverleners is de echo meer dan alleen een test die past onder het kopje screening op foetale afwijkingen. Het 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. Waarschijnlijk mede als gevolg van die verschillende doelstellingen en verwachtingen, is de uptake van het SEO (ongeveer 90 procent) veel hoger dan die van die combinatietest.²² Mogelijk speelt ook een rol dat de combinatietest voor zwangeren onder de 36 niet onder de verzekerde zorg valt, en de echo wel.

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. Dat kan bestaan uit geavanceerd echoscopisch onderzoek of een vruchtwaterpunctie, dat laatste omdat er bij echoafwijkingen sprake kan zijn van chromosomale syndromen. Voor het chromosoomonderzoek na een afwijkende echo-uitslag is karyotypering als follow-up sinds enkele jaren vervangen door de eerder genoemde microarray (CMA), waarmee ongeveer 6 procent meer afwijkingen kunnen worden opgespoord.^{12,23} Dat kan nodig zijn om een verklaring te vinden voor een afwijkende echo-uitslag, maar als gezegd leidt dat (afhankelijk van het design van de array) ook tot een grotere kans op onduidelijke uitkomsten, en worden met CMA soms afwijkingen in het genoom gevonden die geen relatie

hebben met de echo-uitslag. De tendens lijkt te zijn om in ieder geval naar alle bekende deletie- en duplicatiesyndromen te kijken.^{14,24}

Hoewel het SEO niet is bedoeld voor screening op chromosoomafwijkingen, worden die ook bij het SEO wel gevonden, omdat zij vaak samengaan met structurele afwijkingen. Gelet op de lage uptake van de combinatietest onder Nederlandse zwangeren en de hoge deelnamegraad bij het SEO, is niet verwonderlijk dat in ons land bij het SEO meer zwangerschappen met downsyndroom worden gevonden dan bij de screening met de combinatietest.*

2.4 Betrokken partijen

Het bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) ondergebrachte Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) regisseert het bevolkingsonderzoek PSIE in opdracht van het ministerie van VWS. Het RIVM is daarnaast verantwoordelijk voor de landelijke aansturing en begeleiding van prenatale screening op trisomie (21, 13 en 18) en het SEO, waarvoor regionale centra een vergunning hebben onder de WBO.

* Persoonlijke mededeling dr. Peter Schielen, RIVM.

Prenatale screening: normatieve kader

Prenatale screening is een vorm van bevolkingsonderzoek. Daaronder verstaat de Gezondheidsraad: een aanbod van medisch onderzoek aan personen die in beginsel geen gezondheidsklachten hebben, gericht op de vroege opsporing (of uitsluiting) van een reeds latent aanwezige ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten.^{25,26} Wat screening (of bevolkingsonderzoek) onderscheidt van diagnostiek is dat het gaat om een aanbod door hulpverleners aan mensen die zelf nog geen klachten of een andere aanleiding hebben om voor de conditie in kwestie medische hulp te zoeken.

Ethisch en juridisch is dat een belangrijk onderscheid: de rechtvaardiging van een ongevraagd aanbod vraagt een andere afweging van voor- en nadelen dan wanneer sprake is van medisch handelen in antwoord op de hulpvraag van een patiënt.²⁷⁻²⁹ Deze overweging heeft geleid tot de ontwikkeling van een internationaal onderschreven normatief kader voor bevolkingsonderzoek en in Nederland bovendien tot specifieke wetgeving die beoogt mensen te beschermen tegen mogelijk riskante vormen van screening: de WBO.

3.1 Normatief kader voor bevolkingsonderzoek

In zijn advies *Screening tussen hoop en hype* uit 2008 heeft de Gezondheidsraad²⁶ de belangrijkste uitgangspunten van het normatieve kader voor bevolkingsonderzoek als volgt samengevat:

- screening moet gericht zijn op een *belangrijk gezondheidsprobleem*
 - *nut*: het moet vaststaan dat vroege opsporing van de desbetreffende ziekte(n) of aandoening(en) (dan wel: detectie van gezondheidsgerelateerde condities
-

- zoals dragerschap of risicofactoren) bij de doelgroep in kwestie kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast, of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten in verband met het gezondheidsprobleem waarop de screening is gericht; die voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen die screening (voor henzelf of voor anderen) altijd ook kan hebben
- *betrouwbaar en valide instrument*: de screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd
 - *respect voor autonomie*: deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze; aanbod en uitvoering moet in overeenstemming zijn met patiëntenrechten (bij een aanbod buiten het gezondheidszorgsysteem: consumentenrechten)
 - *doelmatig gebruik van middelen*: met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.

De centrale voorwaarde in het normatieve kader is de eis dat vroege opsporing voor de betrokkenen nuttig moet zijn. Omdat screening altijd ook nadelen heeft (foutieve uitslagen, ongerustheid, valse geruststelling, overdiagnose) gaat de gedachte ‘baat het niet dan schaadt het niet’, hier niet op. Er moeten voordelen zijn die duidelijk tegen die nadelen opwegen (proportionaliteit). In aansluiting bij de oorspronkelijke formulering van de criteria voor verantwoorde screening door Wilson en Jungner, wordt daarbij in de regel gedacht aan gezondheidswinst, te bereiken door tijdige behandeling of preventie. Voor de meeste vormen van screening ligt dat voor de hand: het behalen van gezondheidswinst is immers waar het in zo goed als alle screeningsprogramma's om te doen is. Dat geldt voor alle screening die deel uit maakt van het NPB, inclusief het PSIE-programma.

Hoe zit dat bij prenatale screening op foetale afwijkingen? Van al tijdens de zwangerschap (of direct daarna) toepasbare behandelingsmogelijkheden die zouden maken dat deze vorm van screening tot gezondheidswinst kan leiden is in de meeste gevallen geen sprake. Wellicht kan de verdere ontwikkeling van foetale therapie daar in de toekomst tot op zekere hoogte verandering in brengen (zie paragraaf 6.5), maar op dit moment zijn de mogelijkheden om de foetus al tijdens de zwangerschap te behandelen nog zeer beperkt. Wel kunnen sommige uitkomsten van het SEO aanleiding geven voor een aangepast perinataal beleid dat mogelijk gunstig uitpakt voor de uiteindelijke prognose voor zowel moeder als kind. Hier valt onder meer te denken aan operatief ingrijpen direct na de geboorte bij aandoeningen (bijvoorbeeld hartafwijkingen)³⁰ waar dat acuut nodig is, of

ook aan het kunnen voorzien of voorkomen van baringsrisico's voor de vrouw.* Maar in veruit de meeste gevallen geldt dat het vinden van een foetale afwijking niet betekent dat aan de gezondheidsvooruitzichten voor het toekomstige kind iets te veranderen valt. De enige handelingsmogelijkheid die de screening biedt, behalve emotionele voorbereiding op de geboorte van een ziek en/of gehandicapt kind, is: voorkomen dat het kind geboren wordt door afbreking van de zwangerschap. Omdat het in de meeste gevallen om gewenste zwangerschappen gaat, is dat voor de betrokkenen vrijwel altijd een buitengewoon pijnlijke en moeilijke beslissing. Maar veel zwangeren/paren vinden het wel belangrijk om die keuzemogelijkheid te hebben als de screening (onverhoopt) uitwijst dat ze in verwachting zijn van een kind met, bijvoorbeeld, downsyndroom. Naast de hoop op geruststelling door een gunstige uitslag van de screening, is dat de reden waarom zij aan de screening mee willen doen.

Het nut van deze screening is dus van andere aard dan waar het bij bevolkingsonderzoek normaal gesproken om gaat.³¹ Het gaat hier niet om gezondheidswinst, maar om een door veel zwangeren uit de doelgroep als belangrijk en zinvol beschouwde mogelijkheid om leed te voorkomen: leed niet alleen voor het kind dat straks een bestaan met ziekte of handicaps tegemoet zou gaan, maar ook voor henzelf en hun verdere gezin, afhankelijk van hun persoonlijke draagkracht en omstandigheden. Men zou dat eventueel een vorm van preventie kunnen noemen. Anderzijds: abortus is geen normale preventieve maatregel en moet ook niet als zodanig worden gepresenteerd. Anders is niet denkbeeldig dat wat een hoogstpersoonlijke beslissing van de zwangere (en haar partner) moet blijven, onder druk komt te staan van maatschappelijke doelstellingen zoals besparing op de kosten van de zorg voor gehandicapten, of van een afnemende tolerantie voor ouders die 'willens en wetens' een gehandicapt kind hebben gekregen.^{9,29}

Net als bij andere vormen van screening moet dat mogelijke nut voor de deelnemers vervolgens wel opwegen tegen de nadelen die screening altijd ook heeft. Hier gaat het allereerst om de psychische belasting van deelname aan de screening: ongerustheid, stress, moeilijk te hanteren keuzes in een eventueel vervolgtraject. En verder uiteraard om de weliswaar kleine maar niet te verwaarlozen kans dat bij de vruchtwaterpunctie of vlokcentest een miskraam wordt veroorzaakt van een niet-aangedane foetus. Hoe de proportionaliteit van de screening in het licht van die mogelijke voor- en nadelen moet worden beoor-

* Voorbeelden van 'voorzien' en 'voorkomen' zijn respectievelijk: bij hydrocephalie (foetus met 'waterhoofd') zijn er belangrijke baringsrisicos voor de vrouw; bij groeivertraging wordt vaak een keizersnede wegens foetale nood gedaan hetgeen zinloos is bij een kind met een letale aandoening zoals trisomie 18.

deeld, hangt mede af van de manier waarop het programma in de praktijk wordt aangeboden en uitgevoerd.

3.2 Prenatale screening en (selectieve) abortus

Aan de vraag naar de proportionaliteit gaat nog een meer principiële discussie vooraf. Is het moreel gezien wel aanvaardbaar om screening aan te bieden waarvan het nut bestaat in het afbreken van de zwangerschap? Er zijn hier twee ethische kwesties in het geding. Om te beginnen de aanvaardbaarheid van abortus provocatus als een mogelijk gevolg van de screening. En in de tweede plaats de aanvaardbaarheid van het door middel van screening willen voorkomen van de geboorte van een kind met een bepaalde aandoening of handicap.

Aanvaardbaarheid van abortus

Wie, bijvoorbeeld met het Leergezag van de rooms-katholieke kerk, van mening is dat de foetus (en eerst het embryo) al vanaf het begin van de zwangerschap moet worden beschouwd als een menselijke persoon die dezelfde mate van bescherming toekomt als personen na de geboorte, zal prenatale screening op (bijvoorbeeld) downsyndroom, moeilijk anders kunnen zien dan het uitlokken van moord. Die opvatting wordt in de samenleving echter niet breed gedeeld. In de Wet afbreking zwangerschap (WAZ) is vastgelegd dat abortus provocatus is toegestaan als 'de noodsituatie van de vrouw deze onontkoombaar maakt'. Daarmee wordt het moreel problematische karakter van abortus onderstreept, maar ook erkend dat er situaties kunnen zijn waarin die keuze, alles afwegend, toch aanvaardbaar kan zijn, en de uitvoering ervan niet in strijd met de bepalingen van het Wetboek van Strafrecht. De beschermwaardigheid van de foetus is in deze opvatting niet absoluut, maar relatief. Volgens de leer van de toenemende beschermwaardigheid wordt de morele en juridische status van (het embryo of) de foetus wel steviger naarmate de duur van de zwangerschap vordert en het kind in wording zich verder ontwikkelt. Als de foetus, bij een zwangerschapsduur van 24 weken, zelfstandig levensvatbaar is, is abortus in beginsel niet meer toegestaan. De vraag of (voorafgaand aan die grens) van een onontkoombare noodsituatie sprake is die het doen van abortus kan rechtvaardigen, heeft de wetgever aan de vrouw overgelaten.* Ook ethisch valt dat te verdedigen: omdat vanuit ver-

* De verantwoordelijkheid van de arts is vast te stellen dat volgens de vrouw van een noodsituatie sprake is die niet op andere wijze kan worden beëindigd, en dat haar verzoek vrijwillig en weloverwogen is.

schillende levensbeschouwelijke perspectieven heel verschillend over de status van de zich ontwikkelende foetus wordt gedacht, dient de morele afweging bij de zwangere en haar partner te liggen. Daar ligt dan ook de morele ruimte voor het aanbieden van prenatale screening gericht op het mogelijk maken van de keuze tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap:

Als zwangerschapsafbreking een aanvaardbare handelingsoptie kan zijn in een door de betrokkenen zelf als zodanig beoordeelde noodsituatie, is het ook aanvaardbaar hun de informatie te verschaffen op grond waarvan ze tot die keuze kunnen komen. Besluiten zij de zwangerschap te doen afbreken, dan is de screeningsuitkomst van dat besluit de te respecteren reden, niet de te betreuren oorzaak.⁹

Volgens sommige godsdienstige stromingen hangt de aanvaardbaarheid van abortus (mede) af van de vraag of de zogenoemde bezieling al heeft plaatsgevonden. In de rooms-katholieke leer vindt de bezieling plaats bij de conceptie (directe bezieling), maar stromingen binnen het jodendom en de islam gaan er (met Aristoteles en de vroege kerk) van uit dat de bezieling plaatsvindt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap (indirecte bezieling). Over wanneer dat precies gebeurt lopen de meningen uiteen. Verschillende scholen in de islam gaan uit van bezieling bij 120 dagen na de bevruchting, maar trekken verschillende conclusies over wat dat betekent voor de ruimte voor eventuele abortus vóór die tijd.³² Hoe vroeger in de zwangerschap de bezieling wordt gesitueerd, hoe minder ruimte er uiteraard al bij voorbaat is voor abortus. Een in navolging van Aristoteles veel genoemd bezielingsmoment is de veertigste dag vanaf de bevruchting (wat overeenkomt met acht weken zwangerschapsduur gerekend vanaf de laatste menstruatie). Dit is ook in het jodendom terug te vinden. Zo schrijft de Nederlandse rabbijn Raph Evers over de vraag of abortus is toegestaan als duidelijk is dat een kind geboren zal worden met de ziekte van Tay-Sachs (een zeer ernstige, in sommige joodse gemeenschappen relatief veel voorkomende aandoening), dat de meeste geleerden abortus, ook om een dergelijke reden, niet toestaan na veertig dagen vanaf de conceptie.³³ Met de huidige technieken van prenatale screening en diagnostiek worden foetale afwijkingen pas later in de zwangerschap vastgesteld, maar met de in dit signalement besproken ontwikkelingen kan dat veranderen.

Aanvaardbaarheid van selectieve abortus

De tweede kwestie betreft niet zozeer de aanvaardbaarheid van zwangerschapsafbreking als zodanig, als wel die van selectieve abortus: het door zwangerschapsafbreking voorkomen dat een kind wordt geboren met een bepaalde ziekte

of handicap. Volgens sommigen (vertegenwoordigers van de zogenoemde *disability rights critique*) is selectieve abortus een eugenetische praktijk, of in ieder geval een praktijk die berust op een discriminerend waardeoordeel over mensen met de desbetreffende aandoening.³⁴ Van zwangerschapsafbreking omdat bij de foetus een afwijking is gevonden, zou de boodschap uitgaan dat mensen met de desbetreffende aandoening of handicap minder waard zijn en dus maar beter niet geboren kunnen worden. Deze kritiek is weinig overtuigend als het gaat om de motieven van aanstaande ouders die geconfronteerd met een foetale afwijking besluiten een overigens door hen gewenste zwangerschap af te breken:

Aanstaande ouders die besluiten tot selectieve zwangerschapsafbreking doen dat omdat ze hun kind de last van een ernstig gehandicapt bestaan willen besparen, of omdat ze menen dat ze als gezin, gegeven hun omstandigheden en levensidealen, niet goed in staat zijn een gehandicapt kind op te vangen. Daarmee zeggen ze niet dat het leven van mensen met bepaalde handicaps minder waard zou zijn, of dat het beter zou zijn dat zulke mensen er niet waren.⁹

De kritiek betreft echter niet alleen de beslissing van individuele zwangeren en hun partners, maar vooral ook het screeningsaanbod dat die beslissing mogelijk maakt. De loutere beschikbaarheid van de screening en zeker het feit dat die uit de collectieve middelen wordt vergoed, zou uitdrukken dat mensen met (bijvoorbeeld) downsyndroom minder welkom zijn in de samenleving. Met als gevolg dat de morele basis van de zorg voor mensen met de desbetreffende aandoeningen wordt ondergraven. Immers, als zij er maar beter niet konden zijn, waarom zouden we dan als samenleving goed voor hen zorgen?³⁵

3.3 Doel van prenatale screening op foetale afwijkingen

In antwoord op deze kritiek is steeds onderstreept dat het bij prenatale screening op foetale afwijkingen niet gaat om het voorkomen van de geboorte van kinderen met bepaalde aandoeningen of handicaps, maar om het mogelijk maken van zinvolle reproductieve handelingsopties voor de zwangere en haar partner.^{9,25,26,36} Doel van het aanbod is dat zij in staat worden gesteld om op basis van door de screening verschaft informatie over de foetus, een eigen keuze te maken tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap. Ook juridisch wordt het doel van prenatale screening gezien in termen van zelfbeschikking en keuzevrijheid, en het recht op de informatie die nodig is om die keuzevrijheid ten aanzien van voortplanting te kunnen uitoefenen.³⁷

Daarbij moet bevorderen van reproductieve keuzemogelijkheden als doel van prenatale screening wel worden gekwalificeerd. Zeker als het gaat om screening

die uit de collectieve middelen wordt vergoed, zal het moeten gaan om keuzemogelijkheden die betrekking hebben op een belangrijk gezondheidsprobleem.^{9,26} Bij prenatale screening op downsyndroom en andere ernstige foetale afwijkingen is dat het geval.

Deze doelstelling maakt prenatale screening op foetale afwijkingen tot een bijzondere vorm van bevolkingsonderzoek. Voor het normatieve kader heeft dat een belangrijk gevolg. Terwijl bij andere vormen van bevolkingsonderzoek geïnformeerde besluitvorming door de betrokkenen een belangrijke randvoorwaarde is voor een op het bereiken van gezondheidswinst gericht programma, is het hier het doel van het aanbod (bevorderen van reproductieve keuzemogelijkheden). Als prenatale screening er niet toe leidt dat de betrokkenen daadwerkelijk in staat worden gesteld tot het maken van een eigen en weloverwogen reproductieve keuze, mist het aanbod zijn doel. Daarmee komt dan ook de rechtvaardiging van het aanbod op losse schroeven te staan. Dit stelt hoge eisen aan de pre-testinformatie en counseling, waarbij niet kan worden volstaan met het bieden van algemene informatie, maar de zwangere vrouw en haar partner nadrukkelijk in de gelegenheid moeten worden gesteld aan te geven aan welke specifieke nadere informatie zij persoonlijk behoefte hebben.^{9,37}

Zoals onderstreept door onder anderen de Britse geneticus Clarke moet uit de vormgeving van het programma in de praktijk blijken of bevorderen van keuzemogelijkheden voor de betrokkenen het echte doel van de screening is of dat daaraan slechts lippendienst wordt bewezen, terwijl het in werkelijkheid gaat om wat door hem wordt aangeduid als *genetic cleansing*: het bevorderen van selectieve abortus ter voorkoming van de geboorte van kinderen met de desbetreffende aandoening.³⁸ Of dat laatste, zoals sommige critici zeggen, toch in ieder geval de impliciete doelstelling van prenatale screening is, kan uit allerlei aspecten blijken. Bijvoorbeeld uit de manier waarop de screening wordt gepresenteerd: als een routinetest of iets waar goed over moet worden nagedacht? Het kan ook blijken uit de manier waarop de uitslag aan de zwangere wordt gerapporteerd en de inspanningen die wel of niet worden gedaan om deelnemers in de diverse stadia van het traject in staat te stellen tot een eigen en weloverwogen keuze te komen, en uit de bij evaluatie van het programma gehanteerde succesmaat (kijkt men daarbij naar het aantal voorkomen geboorten van kinderen met downsyndroom, of naar de mate waarin de screening vrouwen of paren in staat heeft gesteld een eigen en goed geïnformeerde keuze te maken?).

Dat laatste is ook van belang voor de discussie over de (in Nederland lage) uptake van het screeningsaanbod. Anders dan wel wordt gedacht, hoeft een lagere uptake niet als een probleem te worden gezien. Dat zou zo zijn als het er om ging het aantal geboorten van kinderen met bepaalde aandoeningen te redu-

ceren. Maar gelet op het hierboven genoemde doel is de vraag niet hoeveel zwangeren uit de doelgroep het aanbod hebben aanvaard, maar hoevelen daarover een eigen weloverwogen beslissing hebben genomen. Tegen die achtergrond kan een zeer hoge uptake juist problematisch zijn, namelijk indien en voor zover die zou voortvloeien uit een directief aanbod dat de screening presenteert als een routine-test en weinig ruimte voor eigen keuze laat.

Het antwoord op de *disability rights critique* is dus tweeledig. Enerzijds: prenatale screening op aandoeningen zoals downsyndroom is niet noodzakelijk discriminatoir. Althans niet wanneer het doel is: zwangeren en hun partners in staat te stellen reproductieve keuzes te maken die voor hen zinvol en belangrijk zijn. Anderzijds kan prenatale screening wel degelijk ontsporen in de richting waar de critici bang voor zijn. Hun bezorgdheid over de mogelijke impact op de maatschappelijke positie van mensen met de desbetreffende aandoeningen of handicaps is begrijpelijk en reëel. Dat is geen reden om prenatale screening van de hand te wijzen, maar wel om voortdurend na te gaan hoe de praktijk zich verhoudt tot het doel. Overigens is in de doelstelling verondersteld dat naast afbreken van de zwangerschap ook uitdragen een reële keuze is. Dat vraagt om een samenleving waarin mensen met de aandoeningen in kwestie op goede zorg kunnen rekenen.⁹

3.4 Prenatale screening en de WBO

De WBO heeft als doel (aspirant)deelnemers 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 van die categorieën is screening op ernstige aandoeningen waarvoor geen mogelijkheden voor behandeling of preventie bestaan. Blijkens de Memorie van Toelichting heeft de wetgever daarbij nadrukkelijk ook gedacht aan prenatale screening op aandoeningen zoals downsyndroom en neurale buisdefecten. Dat voor kinderen die met zulke aandoeningen geboren worden soms wel vormen van behandeling beschikbaar zijn die in ieder geval de kwaliteit van leven aanzienlijk kunnen verbeteren, doet daarbij niet terzake. Waar het om gaat is dat screening tijdens de zwangerschap niet tot andere handelingsopties leidt dan de keuze tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap. En zwangerschapsafbreking, zo is tijdens de parlementaire behandeling in de Tweede Kamer nadrukkelijk onderstreept, kan niet worden gezien als een vorm van behandeling of preventie in de zin van de WBO. Prenatale screening zoals aangeboden in het PSIE-programma is, anders dan screening op foetale afwijkingen, niet vergunningplichtig.

De minister van VWS beslist over vergunningaanvragen, na advisering door de Gezondheidsraad. De Gezondheidsraad beoordeelt 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.

Bijzondere omstandigheden

Bij de wetsvoorbereiding is in de WBO een aanvullende bepaling opgenomen die strikt genomen het karakter heeft van een bijna-verbod op prenatale screening op foetale afwijkingen: een vergunning voor screening op ernstige aandoeningen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt alleen gegeven 'als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven' (artikel 7 lid 3 WBO). De achtergrond hiervan is de eerder genoemde discussie over de relatie tussen prenatale screening en abortus. Een deel van de Tweede Kamer had verder willen gaan en pleitte voor een absoluut verbod op bevolkingsonderzoek waarvan de uitkomst kan leiden tot (een beslissing over) zwangerschapsafbreking. De doelstelling van de WBO (bescherming van deelnemers) biedt echter geen grondslag voor een verbod of begrenzing van prenatale screening ter bescherming van het ongeboren leven.³⁹ Die bescherming wordt geboden door de al eerder genoemde waarborgen in de abortuswet. Hoe de bepaling in artikel 7 lid 3 WBO dan wel moet worden uitgelegd, is onduidelijk. De Gezondheidsraad heeft als werkinterpretatie voorgesteld dat aan de eis van bijzondere omstandigheden is voldaan als screening op ernstige aandoeningen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is de deelnemers wel andere handelingsopties verschaft (zoals bij prenatale screening de keuze tussen afbreken of uitdragen van de zwangerschap).⁹ Blijkens de vergunningverlening is deze interpretatie door de regering overgenomen.

Prenatale screening: aanbod in de context van de zorg

Ook over de aan de vergunningplicht voorafgaande vraag of prenatale screening (al dan niet op foetale afwijkingen) eigenlijk wel als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO moet worden gezien, is aanvankelijk discussie gevoerd.³⁹ 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'. Het cruciale begrip is aanbod, omdat

bevolkingsonderzoek daarmee wordt afgegrensd van medisch onderzoek op indicatie.²⁸ Maar zoals opgemerkt in de wetsevaluatie van de WBO en in verschillende reikwijdteadviezen van de Gezondheidsraad, is die afgrenzing verre van helder, met name waar het gaat om screening in de context van de curatieve gezondheidszorg.⁴⁰ Kort voor de WBO in 1996 van kracht werd, schreef Mackenbach daarover:

(...) hoeveel medische indicatie moet er zijn voordat niet langer sprake is van een aanbod? Het voorbeeld van de screening op lues tijdens de zwangerschap kan dit verduidelijken. Is dit een aanbod in de zin van de wet, of is de zwangerschap voldoende medische indicatie om dit onderzoek als een onderdeel van het gewone medische repertoire te beschouwen?⁴¹

Het citaat is interessant, omdat het de vraag opwerpt of de dichotomie tussen aanbod en indicatie wel altijd recht doet aan de praktijk. Wat het concrete voorbeeld betreft: de screening op lues (prenatale screening op infectieziekten, onderdeel van het PSIE programma) is in ieder geval niet vergunningplichtig, dus van de vraag of dit misschien moet worden beschouwd als ‘onderdeel van het gewone medische repertoire’ hangt niet veel af. Dat ligt anders als het gaat om screening op foetale afwijkingen. Als dat geen bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO, is het ook niet vergunningplichtig. Hoewel sommige hulpverleners geneigd lijken hier dezelfde redenering te volgen als in het citaat van Mackenbach (zwangerschap als voldoende indicatie voor screening, dus geen bemoeienis van de WBO), heeft de Gezondheidsraad steeds betoogd dat prenatale screening op foetale afwijkingen duidelijk aan de aanbod-zijde van de tegenstelling tussen aanbod en indicatie valt. Zwangerschap op zich is geen risico-indicator voor het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking.⁴²

Ook vanuit ethisch perspectief is dat onderscheid van belang: prenatale screening gericht op het mogelijk maken van een beslissing over uitdragen of afbreken van de zwangerschap wordt weliswaar aangeboden in de context van de verloskundige of prenatale zorg, maar behoort niet tot het gewone repertoire van die zorg.

Dat is duidelijk als het gaat om het aanbod van de combinatietest. De enige reden waarom die test wordt aangeboden is het mogelijk maken van reproductieve keuzes. De boodschap mag niet zijn dat iedere zwangere vrouw er goed aan doet die test te ondergaan. Maar bij het SEO wordt het lastiger, vanwege de dubbele doelstelling van echoscopisch onderzoek. Voor zover het ook bij het SEO gaat om een screeningstest op foetale afwijkingen met als doel het mogelijk maken van een keuze tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap, is ook dat een aanbod buiten het normale repertoire. Voor het SEO als instrument van

een goede begeleiding van de zwangerschap ligt dat anders: daarvoor lijkt inderdaad te gelden dat zwangerschap voldoende indicatie is (Mackenbach). Die samenloop van doelstellingen is niet alleen een uitdaging voor de regelgeving (SEO als vergunningplichtig bevolkingsonderzoek), maar ook voor de informatie en de counseling.^{43,44}

WBO-vergunningverlening voor prenatale screening

De eerste WBO-vergunning voor prenatale screening op foetale afwijkingen uit 1997 betrof het aanbod van vruchtwaterpunctie of vlokkentest aan zwangeren van 36 jaar en ouder. Pas in 2007 volgde een vergunning voor aan alle zwangeren aan te bieden screening met de combinatietest (en eventueel vervolgonderzoek). In andere westerse landen was die test toen al lang ingevoerd. Dat uitstel had mede te maken met de opstelling van de politiek. Vooral bij de christelijke partijen bestonden grote bezwaren tegen uitbreiding van de screening op foetale afwijkingen, omdat die onvermijdelijk zou leiden tot meer abortussen. Daarbij werd, zoals door de Gezondheidsraad opgemerkt in zijn advies uit 2008, de WBO oneigenlijk gebruikt om vernieuwing van het aanbod in overeenstemming met wetenschappelijke inzichten tegen te houden. In 2010 volgde een aanvullende vergunning die het mogelijk maakte om bij de combinatietest ook gericht te kijken naar trisomie 13 en 18.

Ook voor het SEO werd in 2007 een WBO-vergunning verleend. In zijn advies over de vergunningaanvraag concludeerde de Gezondheidsraad dat voor een oordeel over de waarde van het SEO als test op andere aandoeningen dan neuralebuisdefecten onvoldoende gegevens beschikbaar waren. Dat was geen reden om de vergunning te weigeren, maar wel om die afhankelijk te maken van het actief verzamelen van de ontbrekende gegevens en een nieuwe vergunningaanvraag op termijn.⁴⁵ Tot de aspecten die daarbij aandacht verdienen behoren ook de voorlichting en de besluitvorming over deelname aan de screening.

De huidige vergunning voor prenatale screening is verleend aan acht regionale centra. De vergunning betreft de individuele risicobepaling op downsyndroom en het SEO naar ernstige lichamelijke afwijkingen waaronder neuralebuisdefecten. Deze vergunning is in eerste aanleg verleend tot 1 januari 2011. Bij beschikking van 21 mei 2010 (PG/OGZ 3.000.241) is de vergunning verlengd tot 1 juli 2013 en uitgebreid met de informatievoorziening over trisomie 13 en 18. Aan de vergunning is onder meer de voorwaarde verbonden dat de vergunninghouder deelneemt aan het Centraal Orgaan onder regie van het RIVM en zich conformeert aan de daar gemaakte afspraken. Een nieuwe vergunning is inmiddels bij het ministerie aangevraagd.

Als in de opzet van de screening een wijziging wordt aangebracht, moet een nieuwe vergunning worden aangevraagd. Dat gold voor de uitbreiding van de screening op downsyndroom met algoritmen voor de bepaling van het risico op trisomie 13 en 18 en de daarbij behorende aanpassing van de informatie aan de deelnemers en het geldt ook voor mogelijke toekomstige vervanging van de combinatietest door NIPT. Maar hoe zit het bij een wijziging in het vervolgtraject? Zwangeren met een ongunstige (positieve) uitkomst van de combinatietest hebben een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek. Tot voor kort was duidelijk wat dat inhield: een vlokentest of vruchtwaterpunctie met het oog op chromosoomonderzoek van het verkregen materiaal. Maar inmiddels komen nieuwe testmogelijkheden beschikbaar. Hebben hulpverleners ook voor aanpassingen in dat vervolgtraject een WBO-vergunning nodig? Discussie daarover ontstond toen hulpverleners (bloedsamples van) zwangeren met een positieve combinatietest voor vervolgonderzoek met NIPT naar buitenlandse laboratoria/centra stuurden en vervolgens te horen kregen dat ze dat zonder WBO vergunning niet mochten doen.*⁴⁶

Hulpverleners vinden dat moeilijk te begrijpen. In hun opvatting gaat het hier om normale zorg aan zwangeren met een indicatie voor prenatale diagnostiek en dus niet meer om een aanbod in de zin van de WBO. In hun opvatting is er geen verschil tussen zwangeren die vanwege een eerder kind met een chromosoomafwijking in de verhoogd-risicocategorie vallen en degenen die daar op grond van een positieve combinatietest in terecht komen. In de door de minister in haar brief en eerder ook door de Gezondheidsraad gevolgde uitleg van de WBO is dat verschil er wel: het maakt uit of de indicatie voor prenatale diagnostiek voortvloeit uit een individuele hulpvraag of is ontstaan in het verlengde van een ongevroegd screeningsaanbod.⁴² Omdat de mogelijke nadelen van screening niet uitsluitend met de eerste stap in een mogelijk langer traject samenhangen, heeft de vergunning betrekking op dat hele traject, inclusief eventueel vervolgonderzoek. Ook in het tweede deel van het traject is daarom bij wijzigingen in de procedure of de gebruikte tests een aangepaste vergunning nodig.

* Brief ministerie VWS 28 augustus 2012, Kenmerk PG/OGZ 3129330.

Ontwikkeling van niet-invasieve diagnostiek en screening

Al sinds de jaren negentig wordt veel verwacht van niet-invasieve prenatale tests. Het grote voordeel daarvan zou zijn 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. Dit is niet alleen van belang voor de screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen, maar ook voor andere vormen van prenatale screening (in de context van het PSIE-programma) en prenatale diagnostiek (onderzoek op indicatie bij paren met een verhoogd genetisch risico in klinisch genetische centra).

4.1 Miskraamrisico van invasieve prenatale tests

Hoe groot het miskraamrisico van invasieve diagnostiek precies is, is moeilijk te zeggen. Vergelijkend onderzoek waarin zwangeren door het lot worden toegewezen aan een interventiegroep met en een controlegroep zonder invasieve diagnostiek (gerandomiseerde trial) is ethisch niet verantwoord, omdat degenen in de controlegroep dan standaardzorg onthouden wordt. Een trial die in 1986 nog wel kon worden uitgevoerd, vond een risico van 1 procent voor de vruchtwaterpunctie, waarnaar in de literatuur veel wordt verwezen.^{47,48} Mede gelet op sindsdien verbeterde technieken en procedures wordt vaak aangenomen dat het percentage in geschoolde handen lager ligt.⁹ In Nederlandse publicaties wordt vaak uitgegaan van een miskraamrisico van 0,3-0,5 procent, maar een solide wetenschap-

pelijke onderbouwing voor die schatting ontbreekt. Dat geldt ook voor publicaties die suggereren dat het risico nog veel kleiner is.⁴⁹ In een review van de literatuur komen Tabor en Alfirevic tot de conclusie dat het miskraamrisico voor zowel vruchtwaterpunctie als vlokkentest 0,5-1 procent zou bedragen.⁵⁰ Hoewel een nieuwe trial niet mogelijk is, is het gewenst hierover met andere vormen van onderzoek meer duidelijkheid te krijgen. Het miskraamrisico van invasieve tests is immers een belangrijke factor bij de vergelijking van de voor- en nadelen van verschillende vormen van prenatale screening.

De kans op een miskraam is overigens niet het enige risico van invasieve diagnostiek. Een ander risico is langdurig vruchtwaterverlies met risico op iatrogene schade bij het kind en arbeidsongeschiktheid van de vrouw gedurende de rest van de zwangerschap.

4.2 Van foetale cellen naar celvrij foetaal DNA

Bij de ontwikkeling van niet-invasieve prenatale tests werd aanvankelijk ingezet op het detecteren en vervolgens analyseren van foetale cellen in het bloed van de moeder.^{51,52} Die benadering had echter onvoldoende resultaat. Het uiterst geringe aantal foetale cellen in de maternale circulatie (1 foetale cel per ml bloed) maakte het moeilijk ze te identificeren. Verrijkings- en expansieprotocollen konden dat probleem onvoldoende oplossen. Een moeilijkheid was ook dat foetale cellen nog lang in het bloed van de moeder aanwezig kunnen blijven, wat betekent dat niet altijd zeker is dat aangetroffen cellen van de huidige (en niet van een eventuele eerdere) zwangerschap afkomstig zijn.

De ontdekking van de aanwezigheid van fragmenten foetaal celvrij DNA in het maternale plasma betekende een belangrijke doorbraak voor de ontwikkeling van niet-invasieve tests.⁵³ Foetaal DNA (grotendeels afkomstig van de placenta) kan al bij een zwangerschapduur van vier weken in het maternale plasma worden aangetroffen.⁵⁴ Van het totaal aan celvrij DNA in het maternale plasma, bedraagt het percentage foetaal DNA 6-10 procent in het eerste en 10-20 procent in het tweede trimester van de zwangerschap.⁵⁵ Anders dan foetale cellen verdwijnt het celvrij foetaal DNA direct na de bevalling uit de circulatie van de moeder: het materiaal kan dus niet van een eerdere zwangerschap afkomstig zijn.⁵⁶

Inmiddels zijn op celvrij foetaal DNA gebaseerde tests ontwikkeld die kunnen worden toegepast in de context van diagnostiek en screening. In oudere literatuur wordt gesproken van NIPD (*non-invasive prenatal diagnosis*), in meer recente publicaties is de D vervangen door de T van test(ing).⁵⁵ Dat is een overkoepelende term die zowel kan slaan op toepassing in de context van diagnostiek als in die van screening. Bij de ontwikkeling van niet-invasieve prenatale testen

waren diverse Nederlandse onderzoekers betrokken, vaak gefinancierd vanuit collectieve middelen.^{57,58}

4.3 Huidige toepassingen van NIPT

Anders dan na de vruchtwaterpunctie of vlokkentest, moet bij NIPT onderscheid worden gemaakt tussen DNA van de foetus en DNA van de zwangere vrouw. De meeste tot nu toe ontwikkelde toepassingen betreffen (of maken gebruik van) detectie van Y-chromosomale DNA-sequenties in het maternale plasma, die uiteraard niet van de zwangere, maar alleen van een mannelijke foetus afkomstig kunnen zijn.⁵⁹⁻⁶¹ Om fout-negatieve uitslagen te voorkomen kan op verschillende manieren worden gecontroleerd of er bij de analyse daadwerkelijk celvrij foetaal DNA aanwezig is.⁶¹⁻⁶³

Geslachtsbepaling in de context van prenatale diagnostiek

Op NIPT gebaseerde foetale geslachtsbepaling (detectie van het SRY-gen) wordt toegepast in de context van prenatale diagnostiek van geslachtsgebonden aandoeningen, zoals bijvoorbeeld hemofilie of de ziekte van Duchenne.* Invasieve prenatale diagnostiek, met als doel de zwangere vrouw (en haar partner) in staat te stellen om tijdig (met het oog op een eventuele abortus) te weten te komen of de foetus een mannelijke drager is (en het kind de ziekte dus zal hebben), kan achterwege blijven als duidelijk is dat het gaat om een foetus van het vrouwelijk geslacht. Echoscopische geslachtsbepaling is in het eerste trimester nog onvoldoende betrouwbaar om dat onderscheid te kunnen maken. Op NIPT gebaseerde foetale geslachtsbepaling is al vanaf zeven weken met een zeer hoge mate van betrouwbaarheid mogelijk, mits de aanwezigheid van foetaal DNA met zekerheid is vastgesteld om fout-negatieve uitslagen (geen SRY-gen gedetecteerd, maar toch een mannelijke foetus) te voorkomen.⁶⁴

Een tweede toepassing van geslachtsbepaling op basis van NIPT betreft prenatale diagnostiek bij zwangeren met een verhoogde kans op een kind met adrenogenitaal syndroom (AGS).⁶⁵ AGS is een autosomaal recessief erfelijke aandoening die al tijdens de foetale ontwikkeling leidt tot een overproductie van mannelijke geslachtshormonen. Als de foetus een meisje is, resulteert dit in viri-

* Als een vrouw die zelf draagster is van een dergelijke aandoening, zwanger is van een mannelijke foetus, heeft zij een kans van 50 procent op een kind met de bewuste ziekte. Als het om een vrouwelijke foetus gaat, is het kind in de regel gezond. Wel hebben dochters van draagsters een kans van 50 procent om op hun beurt draagster van de aandoening te zijn. Bij sommige geslachtsgebonden ziekten kan dat samengaan met relatief milde verschijnselen.

lisatie (vermannelijking van de geslachtskenmerken) en mogelijke langetermijneffecten van de blootstelling van de foetale hersenen aan androgenen. Tijdige toediening van medicatie (dexamethason) via de moeder kan deze effecten voorkomen. Omdat de differentiatie van de geslachtsorganen al tussen acht en twaalf weken plaatsvindt, kan daar niet mee niet worden gewacht tot via invasieve diagnostiek (vlokkentest, vanaf tien weken) is vastgesteld of die medicatie ook werkelijk nodig is, wat alleen het geval is bij een aangedane (homozygote) foetus van het vrouwelijk geslacht. Als de foetus mannelijk is, of vrouwelijk maar niet aangedaan, wordt de medicatie onnodig toegediend en moet daarmee worden gestopt. Aan blootstelling aan dexamethason kunnen zowel voor de zwangere vrouw als voor het toekomstige kind namelijk ook nadelige gezondheidseffecten verbonden zijn. NIPT maakt het mogelijk een vroege geslachtsbepaling te doen en bij een mannelijke foetus af te zien van zowel medicatie als van invasieve diagnostiek. Dit betekent dat het aantal foetussen dat ten onrechte wordt behandeld, daalt van 7:8 naar 3:8, terwijl het aantal zwangerschappen dat wordt blootgesteld aan het risico van hoge doses corticosteroïden en invasieve diagnostiek, met de helft wordt verminderd.

Prenatale diagnostiek van monogene ziekten

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 ziekte veroorzakende mutatie. Als de van de vader afkomstige mutatie in het maternale plasma gevonden wordt, wil dat zeggen dat het toekomstige kind drager is en dus een grote kans heeft (afhankelijk van penetrantie van de mutatie) om de aandoening in kwestie te krijgen. Gerapporteerde toepassingen van deze vorm van niet-invasieve prenatale diagnostiek betreffen onder meer de ziekte van Huntington⁶⁶, achondroplasie⁶⁷ en myotone dystrofie⁶⁸.

NIPT voor prenatale diagnostiek van autosomaal recessieve (bijvoorbeeld taaislijmziekte, CF) of geslachtsgebonden aandoeningen (bijvoorbeeld hemofilie) is nog een uitdaging, omdat de zwangere dan zelf ook draagster is van de bij de foetus te detecteren genafwijking. Dat is een verschil met de bovengenoemde diagnostiek van autosomaal dominante ziekten van paternale herkomst. Om toch onderscheid te kunnen maken tussen genetische informatie die van de zwangere vrouw afkomstig is en informatie van de foetus, wordt gebruik gemaakt van digitale technieken waarmee de verhouding van het van verschillende allelen afkomstige DNA in het maternale plasma nauwkeurig kan worden bepaald.⁶⁹ Als de vrouw een heterozygote draagster is, zal een homozygote (aangedane of niet-aangedane) foetus leiden tot meer of juist minder gemuteerd DNA dan op grond

van het dragerschap van de zwangere verwacht mocht worden. Met deze methode is het in kleinschalige studies gelukt een accurate prenatale diagnose te stellen van de aanwezigheid van de aanleg voor aandoeningen als beta-thalassemie, sikkelcelziekte en hemofilie.⁵⁹

Prenatale screening op RhD

Om rhesusziekte bij het kind te voorkomen, krijgen rhesus D-negatieve vrouwen in de dertigste week van de zwangerschap anti-Rhesus D-immunoglobuline (anti-D) toegediend. Doel daarvan is te voorkomen dat de zwangere vrouw antistoffen aanmaakt die de rode bloedcellen van de foetus afbreken. Tot voor kort kregen alle RhD-negatieve zwangeren (in Nederland: 16 procent) anti-D toegediend. Maar in bijna 40 procent van de gevallen is dat niet nodig, omdat de vrouw niet in verwachting is van een RhD-positief kind. Of iemand RhD-positief of -negatief is, wordt bepaald door het dominante RhD-gen. NIPT in maternaal plasma kan de aanwezigheid van RhD-gensequenties aantonen. Bij een RhD-negatieve zwangere moeten die van een RhD-positieve foetus afkomstig zijn.⁶³

NIPT ter vaststelling van de foetale RhD-status is sinds 1 juli 2011 onderdeel van het PSIE. RhD-negatieve zwangeren krijgen deze test bij een zwangerschapsduur van 27 weken aangeboden.⁷⁰ Als de test uitwijst dat zij zwanger zijn van een RhD-negatief kind, kan anti-D toediening achterwege blijven. Dat heeft belangrijke voordelen. Zwangeren worden niet langer onnodig blootgesteld aan een bloedproduct (en daarmee onvermijdelijk verbonden infectierisico's). Bovendien is er voor effectieve profylaxe minder (van donoren afkomstig) anti-D nodig.⁷¹

4.4 NIPT als test op downsyndroom (en trisomie 13, 18)

De ontwikkeling van NIPT voor screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen was in zoverre lastiger dan de meeste eerder genoemde toepassingen, dat niet zo maar gezocht kan worden naar gensequenties die alleen van de foetus afkomstig kunnen zijn. De oplossing voor dit probleem is (net als bij het genoemde onderzoek naar de waarde van NIPT voor prenatale diagnostiek van recessieve aandoeningen) gevonden in kwantificering: het opsporen van over- of onderrepresentatie van sequenties die afkomstig zijn van specifieke chromosomen.^{72,73}

Massive Parallel Sequencing

Deze methode, gebaseerd op *massive parallel sequencing* (MPS) van celvrije DNA-fragmenten, kan bijvoorbeeld uitwijzen dat er meer 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. Dit wijst op trisomie 21 bij de foetus. Ook andere trisomieën kunnen op die manier worden gevonden. Om sequencing van miljoenen DNA-fragmenten te voorkomen (en kosten te besparen) zijn ook *targeted* MPS-technieken in ontwikkeling, die zijn gericht op geselecteerde chromosoomregio's.⁷⁴ Daarvoor worden verrijkingstechnieken gebruikt die leiden tot een (relatieve) preselectie van de gewenste chromosomen.

Voor MPS worden verschillende commercieel verkrijgbare sequencingsystemen (platforms) gebruikt, waarvan HiSeq™ (Illumina) en SOLiD™ (Applied Biosystems) op dit moment de meest gebruikte zijn. Dit zijn zogenoemde *high throughput* systemen. Omdat het aantal *reads* van DNA-fragmenten de betrouwbaarheid van de test mede bepaalt, zijn dergelijke systemen noodzakelijk voor MPS gebaseerd op sequencing van het volledige genoom. Voor *targeted* MPS kan wellicht met goedkopere *medium throughput* platforms worden volstaan, die daarvoor dan nog wel gevalideerd moeten worden.⁷⁴ Voor de verschillende benaderingen (*whole genome* en verschillende varianten van *targeted* MPS) is het optimale aantal te sequencen en te kwantificeren DNA-fragmenten (niet meer dan nodig is voor een betrouwbare uitslag) voorwerp van nader wetenschappelijk onderzoek.⁷⁴

Uit een recente systematische review blijkt dat op MPS gebaseerde NIPT voor trisomie 21 niet als een met de vruchtwaterpunctie of vlokkentest vergelijkbare diagnostische test kan worden beschouwd, maar als screeningstest wel veel betere testeigenschappen heeft dan de huidige combinatietest.^{55,75} Als alleen gekeken wordt naar de negen meest recente studies bedraagt de sensitiviteit 99,5 procent en de specificiteit 99,7 procent.⁵⁵ Maar omdat het meeste onderzoek betrekking heeft op de performance van de nieuwe test in zwangerschappen met een verhoogd risico (onder meer op grond van een positieve combinatietest), staat nog onvoldoende vast wat de waarde van NIPT kan zijn bij toepassing in de algemene populatie.

De laboratoriumtest wordt gedaan door of in samenwerking met bedrijven in de Verenigde Staten (Sequenom, Verinata, Ariosa en Natera), Duitsland (Lifecodexx) of China (Berry Genomics). Sommige bedrijven gebruiken *whole genome* MPS, andere *targeted* MPS. De prijzen variëren van 500 tot 1700 Amerikaanse dollars.⁷⁴

Een beperking is dat NIPT niet kan worden uitgevoerd als de foetale fractie minder dan 4 procent van het totaal aan celvrij DNA bedraagt. De belangrijkste risicofactor voor mislukken van NIPT wegens gebrek aan foetaal DNA is matернаal gewicht. De kans op mislukken van NIPT is minder dan 1 procent bij zwangeren van 60 kilo en meer dan 50 procent bij zwangeren van 160 kilo en meer.⁷⁶ Een andere beperking is dat NIPT in tweelingzwangerschappen minder betrouwbaar is.⁷⁷

NIPT als (eerste) vervolgonderzoek

Zolang de waarde van NIPT als screeningstest in zwangerschappen zonder een al a priori verhoogd risico nog onvoldoende is onderzocht, wordt de nieuwe test, ook in het buitenland, nog niet aanbevolen als alternatief voor de combinatietest in de context van screeningsprogramma's. Wel wordt de test in veel landen als eerste vervolgonderzoek aangeboden aan zwangeren die op grond van een verhoogd risico (onder meer: een positieve combinatietest) in aanmerking komen voor invasieve diagnostiek. Buitenlandse beroepsorganisaties zoals het *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2012), het American College of Medical Genetics⁷⁸ * en de Canadese *Society of Obstetricians and Gynaecologists* staan positief tegenover deze ontwikkeling:

Non-invasive prenatal testing using massive parallel sequencing of cell-free fetal DNA to test for trisomies 21, 18, and 13 should be an option available to women at increased risk in lieu of amniocentesis (Langlois et al, 2013).

Ook de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (NVOG), de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) hebben zich via *position statements* positief uitgesproken over deze toepassing van NIPT.^{79,80} Het voordeel van NIPT als (eerste) vervolgonderzoek is dat zwangeren in veruit de meeste gevallen alsnog een geruststellende (negatieve) uitslag krijgen, die ook in hoge mate betrouwbaar is. Behalve in geval van een reeds zeer hoog a priori risico, is de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag (*negative predictive value*; NPV) vrijwel 100 procent.⁵⁵ Alleen bij een ongunstige (positieve) NIPT-uitslag zou dan nog wel een invasieve test moeten volgen. Het

* Om het verschil met een direct diagnostische test te benadrukken, en het misverstand te voorkomen dat een positieve NIPT-uitslag voldoende basis zou bieden voor een beslissing over het wel of niet voortzetten van de zwangerschap, heeft het American College of Medical Genetics de term non-invasive prenatal screening (NIPS) voorgesteld.⁵

gevolg is een sterke reductie van het aantal invasieve procedures met alle belasting en risico's van dien. Op dit moment besluit een derde van de zwangeren met een ongunstige (positieve) uitslag van de combinatietest af te zien van invasief vervolgonderzoek.²¹ Veruit de meesten van hen zullen uiteindelijk een gezond kind krijgen, maar zijn door de screening wel nodeloos ongerust gemaakt. Voor zover de keuze om geen vervolgonderzoek te doen wordt bepaald door de vrees voor een iatrogene miskraam, kan NIPT als niet-invasief vervolgonderzoek voor deze groep een belangrijk verschil maken. Van de zwangeren die nu vanwege een verhoogd risico op downsyndroom (op grond van combinatietest, maternale leeftijd, echo) een vruchtwaterpunctie of vlokkentest ondergaan, is in meer dan 90 procent van de gevallen sprake van vals alarm. Toepassing van NIPT als (eerste) vervolgonderzoek zal dat percentage sterk verminderen. In het voorjaar van 2013 is door het landelijk NIPT-consortium een WBO-vergunningsaanvraag ingediend aan zwangeren met een verhoogd risico op een foetus met trisomie 21, 13 of 18.

NIPT als eerstelijnstest (in plaats van de combinatietest)

Voor zover inmiddels prospectief onderzoek is gedaan in de algemene populatie (zwangeren zonder een al uit de combinatietest gebleken verhoogd risico), lijken de testeigenschappen van NIPT niet onder te doen voor die bij zwangeren met een verhoogd risico.⁷⁵ Als deze uitkomsten ook in grootschalige studies bevestigd worden, is sprake van een aanzienlijk betere test dan de nu gebruikte combinatietest (zie tabel 1). Dat NIPT het ook in de algemene populatie goed doet, is op zichzelf niet verbazingwekkend. De voor de betrouwbaarheid van de test bepalende factor is het percentage celvrij DNA van foetale herkomst in het maternale plasma en dat is in zwangerschappen met een laag risico niet kleiner dan in verhoogd-risico zwangerschappen.⁸¹ Maar vanwege de lagere prevalentie van chromosoomafwijkingen is de positieve voorspellende waarde van NIPT in de algemene bevolking uiteraard minder gunstig dan in een verhoogd-risicopopulatie (zie tabel 2).^{82,83}

Tabel 1 Testeigenschappen combinatietest en NIPT.

	Sensitiviteit	Specificiteit	Fout-positief
Combinatietest (laag-risico populatie)	85-95%	93-95%	5-7%
NIPT (verhoogd-risico populatie)	99,5%	99,7%	0,3%

Tabel 2 Positieve en negatieve voorspellende waarde van NIPT en combinatietest bij a priori risico (prevalentie) van 1:200.

	Foetus met trisomie 21	Foetus zonder trisomie 21	Totaal
Positieve (=ongunstige) uitslag NIPT	995	597	1.592
idem combinatietest	900	9.950	10.850
Negatieve (=gunstige) uitslag NIPT	5	198.403	198.408
idem combinatietest	100	189.050	189.150
A priori risico = 1:200	1.000	199.000	200.000
Testeigenschappen NIPT	Sensitiviteit 99,5%	Specificiteit 99,7%	
Testeigenschappen combinatietest	Sensitiviteit 90%	Specificiteit 95%	

Kans op een kind met trisomie 21 bij een positieve (ongunstige) testuitslag (PPV):

- NIPT: $995/1.592 = 62,5\%$. Dat wil zeggen: bij circa 4 van de 10 vrouwen met een positieve NIPT-uitslag heeft de foetus géén trisomie 21;
- Combinatietest: $900/10.850 = 8,3\%$. Dat wil zeggen: bij circa 9 van de 10 vrouwen met een positieve uitslag van de combinatietest heeft de foetus géén trisomie 21.

Kans op een kind met trisomie 21 bij een negatieve (gunstige) testuitslag (1-NPV):

- NIPT: $1-(198.403/198.408) = 0,000025$. Dat wil zeggen: bij circa 1 op 40.000 vrouwen met een negatieve NIPT-uitslag heeft de foetus wel trisomie 21;
- Combinatietest: $1-(189.050/189.150) = 0,0005$. Dat wil zeggen: bij circa 1 op 1.900 vrouwen met een negatieve uitslag van de combinatietest heeft de foetus wel trisomie 21.

NIPT als eenstapstest?

In de aanvankelijke verwachtingen over niet-invasieve prenatale screening ging het niet zozeer om een betere eerstelijnstest, als wel om een test die zowel de huidige combinatietest, als het eventuele vervolgonderzoek (vruchtwaterpunctie, vlokcentest) overbodig zou maken. De huidige tweestapscreening zou dan door een eenstapsbenadering kunnen worden vervangen, waarin met een eenvoudige en risicoloze bloedtest in één keer al vroeg in de zwangerschap een definitieve diagnose (wel of geen downsyndroom) kan worden gesteld:

Current screening programmes for Down's syndrome generally combine maternal age with ultrasound and biochemical tests to produce an overall risk score; women who are deemed to be at high risk are then offered invasive testing. It may ultimately be possible to replace this multistep process with a single diagnostic blood test based on cell-free fetal DNA or RNA.⁸⁴

Vooralsnog is een dergelijk eenstapsscenario niet aan de orde. Zolang de voorspellende waarde van een afwijkende testuitslag (*positive predictive value*; PPV) niet vrijwel 100 procent bedraagt kan NIPT geen volledig alternatief zijn voor de vruchtwaterpunctie of de vlokcentest. Zelfs bij een hoge specificiteit van 99,7

procent zou de PPV van NIPT voor trisomie 21 (downsyndroom) bij zwangeren met een a priori kans van 1:200 (het afkappunt van de combinatietest) uitkomen op ongeveer 60 procent.⁸² Van de tien zwangeren met een ongunstige (positieve) NIPT-uitkomst, zullen er dan dus uiteindelijk vier geen foetus met trisomie 21 blijken te hebben (zie tabel 2). Als NIPT in de toekomst in plaats van de combinatietest wordt aangeboden, gaat het om vrouwen met een lager a priori risico op een kind met downsyndroom dan 1:200. Als de vooraf-kans van de zwangere bijvoorbeeld 1:1.000 bedraagt, is de positieve voorspellende waarde niet hoger dan ongeveer 25 procent, dat wil zeggen: een kans van 1:4 op een foetus zonder trisomie 21.*⁸² Screening met NIPT kan daarom alleen verantwoord worden aangeboden in een setting waarin ook vervolgonderzoek beschikbaar is voor degenen met een ongunstige uitslag, net als nu het geval is bij de combinatietest.⁸⁵

* Uitgaande van de eerder genoemde testkarakteristieken.

Ethische aspecten van prenatale screening met NIPT

Ook in het ethische debat over de voor- en nadelen van NIPT was aanvankelijk de veronderstelling dat het zou gaan om wat in het vorige hoofdstuk het eenstapsscenario is genoemd: een eenvoudige bloedtest, waarmee al vroeg in de zwangerschap en zonder enig risico op een miskraam of andere complicaties een definitieve diagnose zou kunnen worden verkregen. *Easy, early and safe*: dat zou volgens sommigen neerkomen op niet minder dan de *Holy Grail of prenatal testing*.⁸⁶ Voordelen zijn het geheel wegvallen van het miskraamrisico en de mogelijkheid zwangeren al vroeg in de zwangerschap te kunnen geruststellen of informeren over de aanwezigheid van een foetale afwijking. Maar in de ethische literatuur worden ook mogelijke nadelen genoemd: als het zo eenvoudig wordt, hoeveel ruimte krijgen zwangeren of paren dan straks nog om eventueel van prenatale screening af te zien?

Inmiddels is NIPT als test op Downsyndroom (en trisomie 13, 18) een feit, maar invasief vervolgonderzoek blijft nodig bij een ongunstige (positieve) testuitslag. Voorlopig geen eenstapstest dus, maar wel een in belangrijke opzichten betere screeningstest. De vraag is wat dat betekent voor de discussie over voor- en nadelen. Tegelijk doemt ook een nieuw toekomstscenario op: met *next generation sequencing* zal de scope van de screening aanzienlijk kunnen worden uitgebreid. In principe is het mogelijk om in het bloed van de zwangere vrouw naar het volledige genoom van de foetus te kijken. *Easy, early and safe* gaat dan samen met *comprehensive*. Voorlopig zijn de kosten een belemmering, maar wie

dat wil zal straks al vroeg in de zwangerschap ‘alles’ over de foetus te weten kunnen komen.

De ethische discussie moet dus enerzijds met de benen op de grond: hoe moeten de voor- en nadelen van NIPT ten opzichte van screening met de combinatietest worden gewogen? Daarover gaat dit hoofdstuk. In het volgende hoofdstuk bespreekt de commissie de ethische aspecten van de relevante toekomstscenario's.

5.1 Voordelen van een betere test

De betere sensitiviteit van NIPT 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. Als een zwangerschap met trisomie 21 (of 13, 18) door de test wordt gemist, de zwangerschap niet leidt tot een spontane miskraam en de afwijking ook in latere echoscreening niet aan het licht komt, zal een kind met de desbetreffende aandoening worden geboren bij ouders die dat hadden willen voorkomen en die daarop, gelet op de geruststellende testuitslag, niet hadden gerekend. Het kan voor hen daardoor nog moeilijker zijn met die uitkomst van de zwangerschap in het reine te komen dan zonder de screening het geval geweest was. Hoewel gering in aantal, zijn dergelijke fout-negatieve uitkomsten een nadeel van de huidige aanpak van de screening.⁹ Bij NIPT zullen ze zich veel minder vaak voordoen, vanwege de hoge voorspellende waarde van een negatieve testuitslag.⁵⁵

Hoewel ook na een ongunstige (positieve) uitslag van NIPT vervolgonderzoek nodig is om te beoordelen of geen sprake is van vals alarm, is het percentage zwangeren dat met een positieve NIPT uitkomst wordt geconfronteerd, veel kleiner dan bij de combinatietest. Dat betekent navenant minder zwangeren die ongerust gemaakt worden, minder invasieve procedures en minder bij die procedures veroorzaakte miskramen of andere complicaties. Volgens een recente Australische publicatie zou het aantal invasieve procedures met 84 procent kunnen worden gereduceerd⁸⁷; Nederlandse onderzoekers noemen een percentage van 75 procent.⁸⁸

Als gezegd is moeilijk uit te maken hoe groot het aan invasieve diagnostiek verbonden risico op een iatrogene miskraam precies is (zie paragraaf 4.1). Maar ook afgezien van het miskraamrisico (en de kans op andere complicaties zoals langdurig vruchtwaterverlies), is het winst als veel minder zwangeren dan nu het geval is een belastende vruchtwaterpunctie of vlokkentest moeten ondergaan en

tot aan de uitslag daarvan in onzekerheid verkeren over de vraag of de foetus wel of niet een ernstige chromosoomafwijking heeft.

Het belang van een betrouwbaarder test die bovendien minder vaak aanleiding geeft tot riskant vervolgonderzoek wordt onderstreept in recent attitudeonderzoek onder zwangeren waaruit blijkt dat de gebrekkigheid van de combinatietest in die opzichten voor velen een belangrijke reden is om niet aan de huidige screening mee te doen.^{19,20} In het licht van het doel van de screening: verschaffen van reproductieve keuzemogelijkheden die de door de zwangere vrouw en haar partner zelf als betekenisvol worden gezien, is het wegnemen of verkleinen van in de screeningsmethode gelegen belemmeringen als winst te beschouwen. Wel moet rekening worden gehouden met het feit dat de test soms mislukt en dan moet worden overgedaan.

Ook in ander opzicht betekent NIPT een verbetering: het maakt een verschil dat bij de pre-testinformatie niet meer hoeft te worden uitgelegd wat een risicoschattende test is en wat het wil zeggen om een uitslag boven of onder het afkappunt te hebben. Het is veel eenvoudiger uit te leggen en te begrijpen dat NIPT uitwijst of er wel of niet sprake is van de gezochte chromosoomafwijkingen, maar dat de test niet 100 procent betrouwbaar is.⁸⁹ Daardoor kunnen misverstanden en onjuiste verwachtingen worden voorkomen.

5.2 Mogelijke voordelen van een al vroeger toepasbare test

NIPT kan betrouwbaar worden gedaan vanaf zeven tot negen weken⁶¹, terwijl de combinatietest in de huidige screening plaatsvindt bij elf tot veertien weken. Het lijkt dus mogelijk om bij invoering van NIPT het moment van screening met enkele weken te vervroegen. Voordeel daarvan is eerdere geruststelling van degenen met een negatieve testuitslag (veruit het grootste deel van de vrouwen die zich laten testen). Voor zwangeren die het moeilijk vinden zichzelf tijdens de screeningsperiode al als toekomstige moeder te zien (*tentative pregnancy*) kan vroegere geruststelling betekenen dat het proces van *bonding* niet onnodig lang wordt uitgesteld.

Voor degenen die een positieve uitslag krijgen zal vervroeging van de screening echter geen tijdswinst opleveren, omdat het vervolgonderzoek niet vroeger kan worden uitgevoerd dan nu het geval is: niet alleen gaat een vóór elf weken uitgevoerde vlokkentest gepaard met grotere risico's⁴⁸, er is mogelijk ook reden om na NIPT (zeker indien niet voorafgegaan door een positieve combinatietest) te kiezen voor de meer betrouwbare vruchtwaterpunctie, die pas vanaf vijftien weken verantwoord kan worden uitgevoerd.⁹⁰ Voor deze groep kan een

vroegere uitslag van NIPT dus betekenen dat de periode van onzekerheid tussen de eerstelijnstest en (de uitkomst van) het vervolgonderzoek groter wordt.

Alleen in het eenstapsscenario zou vroegere screening betekenen dat zwangeren met een positieve test eerder dan nu het geval is uitsluitel krijgen over de aanwezigheid van een afwijking bij de foetus. Dat zou een voordeel kunnen betekenen, ofwel omdat tijd gewonnen wordt om toe te groeien naar een beslissing over uitdragen of afbreken van de zwangerschap, ofwel omdat een abortus dan nog poliklinisch (via een minder ingrijpende zuigcurretage) kan worden gedaan.

Er zijn aanwijzingen dat een vroege abortus minder traumatisch is dan een latere.⁹¹ Daarbij moet wel worden bedacht dat hoe vroeger in de zwangerschap naar downsyndroom of andere chromosoomafwijkingen wordt gezocht, des te groter de kans is dat een afwijking wordt gevonden die zonder screening zou hebben geleid tot een spontaan zwangerschapsverlies of een spontane miskraam. Onvermijdelijk betekent dit dat zwangeren bij een vroegere test vaker voor een vaak emotioneel zeer beladen abortusbeslissing komen te staan. Voorzover daar onderzoek naar is gedaan vonden zwangeren dat gegeven niet opwegen tegen de winst die vroege screening voor hen zou betekenen.⁹²

Vanuit ethisch perspectief is behalve de vraag naar de mate van psychische belasting voor de vrouw, ook van belang dat een vroege abortus over het algemeen als moreel minder problematisch wordt gezien dan een latere. Als een definitieve diagnose al vroeg in de zwangerschap mogelijk is, zal dat betekenen dat meer zwangeren (of paren) aan de screening kunnen meedoen. Hier valt mogelijk ook te denken aan zwangeren met een godsdienstige achtergrond waarin de aanvaardbaarheid van abortus mede afhangt van de vraag of dat wel of niet kan gebeuren voordat de bezieling al heeft plaatsgevonden (zie paragraaf 3.2).

Een belangrijk voordeel is overigens ook dat NIPT zo nodig veel later in de zwangerschap kan worden uitgevoerd dan de combinatietest, die aan een beperkt tijdsraam gebonden is. Dit is van belang voor vrouwen die pas laat ontdekken dat ze zwanger zijn, of die zich pas laat bij de verloskundige melden.

5.3 Mogelijke nadelen

De mogelijke nadelen van NIPT, als benoemd in de ethische literatuur, kunnen worden samengevat onder de kop routinisering. Een simpele en veilige test zou als keerzijde kunnen hebben dat deelname als vanzelfsprekend wordt gezien en zo ook door hulpverleners wordt gepresenteerd: NIPT als een van de vele bloedtesten waar een zwangere vrouw nu eenmaal mee te maken krijgt. Dat zou kunnen betekenen dat zwangeren (en hun partners) zich onvoldoende realiseren dat het gaat om een test die hen voor een ingrijpende en mogelijk moeilijk te hante-

ren beslissing kan plaatsvinden.⁹³ Niet ondenkbaar is ook dat routinisering samengaat met subtiele druk om toch vooral aan de screening mee te doen. De vrouw die dat niet wil, bijvoorbeeld omdat voor haar en haar partner downsyndroom geen reden voor abortus zou zijn, kan het gevoel krijgen dat ze zich voor haar keuze moet verantwoorden of zelfs dat ze verantwoordelijk zal worden gehouden als ze zonder screening een kind krijgt met een aandoening die ‘te voorkomen zou zijn geweest’. In termen van wat eerder is aangeduid als het doel van de screening is dan niet sprake van winst maar verlies. Mogelijk moet hier ook worden gedacht aan het trivialisieren van abortus: bij een eenvoudige en veilige test kan de indruk ontstaan of worden gewekt dat zwangerschapsafbreking een simpele oplossing is die ook bij relatief milde foetale afwijkingen vanzelfsprekend zou zijn.

Bezorgdheid over routinisering als keerzijde van de mogelijke voordelen van NIPT wordt in de discussie vooral in verband gebracht met het eenstapsscenario. Zo is opgemerkt dat als de barrière van het miskraamrisico wegvalt, zwangeren het gevoel kunnen hebben dat ze wel aan de screening mee moeten doen, ook als ze dat zelf eigenlijk niet willen.⁹⁴ Ook zouden hulpverleners bij het wegvallen van ieder miskraamrisico mogelijk minder overtuigd zijn van de noodzaak de zwangere vrouw goed over de mogelijke voor- en tegens van deelname te informeren.⁹⁵ Terwijl de implicaties van een ongunstige uitkomst van de screening toch hetzelfde zijn.

Verder is benadrukt dat het eenstapsscenario de informatie en *pre-testcounseling* in zoverre lastiger maakt, dat alle deelnemers voorafgaand aan die ene test moeten worden voorbereid op de mogelijkheid dat de foetus downsyndroom of een andere afwijking heeft. Zolang sprake is van tweestapsscreening kan de informatie over de screening en de implicaties van specifieke uitkomsten meer gedoseerd en gespreid worden gegeven, waarbij er overigens voor moet worden gewaakt dat zwangeren bij de eerste stap te weinig informatie krijgen over het gehele traject en daardoor bij een ongunstige (positieve) uitkomst van de screeningstest terecht komen in wat wel de screeningsval is genoemd.⁹ In die zin geldt nu al dat alle kandidaat deelnemers al op de drempel van het hele traject zodanig moeten worden geïnformeerd dat ze weten waar ze aan beginnen.⁹⁶ Maar een verschil is wel dat er na de eerste stap (bij een positieve uitslag van de combinatietest) nog weer een nieuw moment komt voor aanvullende meer specifieke informatie over de gevonden afwijking en de betekenis daarvan voor de gezondheid van het kind, waar nodig ook inspelend op de concrete informatiebehoefte van de zwangere vrouw of het paar in kwestie. Zo beschouwd is vereenvoudiging van de screening door het wegvallen van die tweede stap dus niet zonder meer een voordeel:

The current multistep approach to Down's syndrome screening allows several opportunities for reflection that will be lost if replaced by a single blood test.⁵⁹

Deze constatering onderstreept het belang van de eerdere discussie over wat nu precies het doel van de screening is. Routinisering is vooral een probleem als dat doel moet worden begrepen in termen van reproductieve autonomie, en veel minder of zelfs helemaal niet als het er om zou gaan het aantal geboorten van kinderen met downsyndroom te reduceren.

In het vooralsnog meer actuele scenario van NIPT als alternatief voor de combinatietest lijkt routinisering een minder groot gevaar omdat in de structuur van het screeningstraject niets wezenlijks verandert en de dreiging van het miskraamrisico, zij het minder nadrukkelijk, aanwezig blijft. Maar dat is mogelijk te simpel gedacht. De betere testeigenschappen, waardoor veel minder zwangeren met een vervolgonderzoek te maken krijgen en het wegvallen van de noodzaak om na te denken dan wel uitleg te geven over de werking van een risicoschatende test, kunnen zowel bij zwangeren als hulpverleners tot de perceptie leiden dat NIPT een simpele test is die vooral tot geruststelling leidt en waar dus niet al te moeilijk over moet worden gedaan. Met andere woorden: ook bij het tweestapsscenario is er reden alert te zijn op routinisering en na te gaan hoe kan worden voorkomen dat zwangeren zonder daar goed over te hebben nagedacht, in een screeningstraject terecht komen waarvan de uitkomst hen voor soms lastig te hanteren keuzes kan plaatsen. Paradoxaal genoeg kan de introductie van een test die de beoogde zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden voor meer zwangeren bereikbaar maakt (NIPT), datzelfde doel in de praktijk ook ondermijnen.

Dat prenatale screening in Nederland plaats vindt in de context van een landelijk programma waarvan de kwaliteit door de overheid wordt gecontroleerd, betekent een belangrijke waarborg in vergelijking met landen waar NIPT uitsluitend commercieel beschikbaar is. Hoewel voor toepassing van NIPT als test op foetale afwijkingen ook door commerciële aanbieders in de Verenigde Staten wordt vereist dat de aanvrager een arts is, bestaat vanwege het ongereguleerde karakter van dat aanbod bezorgdheid over de kwaliteit van de informatie en de (beschikbaarheid van) counseling.⁹⁷ Er is op gewezen dat *aggressive marketing* van NIPT ten koste kan gaan van een evenwichtige presentatie van het mogelijke nut van de test. Een recent voorstel voor *best ethical practices* roept bedrijven die de test aanbieden op om de boodschap te vermijden dat bepaalde aandoeningen of mogelijke handicaps vragen om 'preventie'.⁹⁷

5.4 Vragen bij een naar verwachting hogere uptake

In Nederland is de uptake van de combinatietest 27 procent.¹⁷ Daarentegen kiest meer dan 90 procent van de zwangeren bij wie een foetus met trisomie 21 (downsyndroom) is gevonden voor afbreking van de zwangerschap.⁹⁸ Verondersteld wordt dat het huidige aanbod een geselecteerde groep zwangeren aanspreekt: degenen die selectieve abortus in het onverhoopte geval van een foetus met een ernstige chromosoomafwijking als een zinvolle handelingsoptie beschouwen die ze belangrijk genoeg vinden om de nadelen van de huidige test op de koop toe te nemen. NIPT kan deelname voor een (veel) grotere groep aantrekkelijk maken, wat ook weer nieuwe vragen oproept.

Meer abortussen

In de eerste plaats valt te denken aan zwangeren die een eventuele selectieve abortus niet bij voorbaat afwijzen, maar die de nadelen van de huidige screening te zwaar vinden tellen.²⁰ Voor hen kan het beschikbaar komen van een betere test tot een andere afweging leiden. Een hogere uptake door deze groep betekent dat het aantal door de screening uitgelokte abortussen zal toenemen. Is dat moreel problematisch? Op zichzelf niet: de eerder besproken morele rechtvaardiging van het aanbod (in termen van het verschaffen van door de betrokkenen als zinvol ervaren handelingsopties) is niet afhankelijk van de vraag hoeveel zwangeren er gebruik van maken en dus ook niet van het aantal mogelijke abortussen dat daarvan het gevolg is. Eerder is de omgekeerde conclusie op zijn plaats: als bij een betere test ook die zwangeren van het aanbod gebruik kunnen maken voor wie de nadelen van de huidige meer gebrekkige procedure een belemmering vormen, is dat morele winst.

Deelname louter ter informatie

In de tweede plaats is denkbaar dat het aanbod van screening met NIPT ook zwangeren aanspreekt die selectieve abortus niet zouden overwegen, maar voor wie het nut van deelname, behalve in geruststelling bij een gunstige (negatieve) uitslag, gelegen zou zijn in het zich bij een ongunstige uitslag kunnen voorbereiden op de geboorte van een (ernstig) gehandicapt kind. Dit kan ook al aan de orde zijn bij NIPT als een betere eerstelijnstest; het zou dan gaan om zwangeren of paren die een positieve (ongunstige) NIPT-uitslag voor dat doel (voorberei-

ding) voldoende informatie vinden en geen miskraam willen riskeren als prijs voor definitieve zekerheid.⁸⁶

In het verleden is er discussie geweest of er wel ruimte zou moeten zijn voor prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie, al dan niet in de context van screening op downsyndroom) louter ter informatie.⁹⁹ Zouden zwangeren die al van te voren te kennen geven dat zij in geval van een ongunstige uitslag zeker niet om abortus zullen vragen, wel voor zo'n onderzoek in aanmerking moeten komen? Of, nog strenger, zou prenatale diagnostiek beschikbaar moeten zijn voor zwangeren die zeggen dat ze nog niet weten wat ze dan zouden beslissen? Argumenten voor voorwaardelijke toelating (vruchtwaterpunctie alleen voor wie overweegt of te kennen geeft de zwangerschap af te laten breken bij een ongunstig testresultaat) waren de kosten van prenataal onderzoek, het miskraamrisico, en de overweging dat het niet in het belang van de zwangere vrouw is te horen dat haar kind met een ziekte of afwijking geboren wordt als ze toch niet van plan is de zwangerschap af te breken.

Door de Gezondheidsraad en anderen zijn deze argumenten van de hand gewezen, omdat ze moeilijk te rijmen zijn met het doel van bevorderen van reproductieve autonomie.^{99,100} Dat geldt niet alleen voor de beide laatste argumenten, maar ook voor het kostenargument. Dat screening louter ter informatie de samenleving wel geld kost, maar geen kosten bespaart, terwijl dat laatste wel het geval is als opsporing van afwijkingen leidt tot selectieve abortus, betekent niet dat alleen die laatste keuze beschikbaar zou moeten zijn. Wie dat zegt gaat kennelijk uit van een andere doelstelling: niet bevorderen van reproductieve autonomie, maar: preventie door abortus, met alle morele problemen van dien. Tegen die achtergrond moet het juist als een positief effect van NIPT worden gezien als ook zwangeren kunnen meedoen voor wie het nut (naast geruststelling) uitsluitend is gelegen in het zich eventueel kunnen voorbereiden op de geboorte van een (mogelijk) gehandicapt kind. Het belang daarvan voor de acceptatie van een dergelijke onverhoopte uitkomst van de zwangerschap moet niet worden onderschat.

Maar emotionele voorbereiding op de geboorte van een ziek of gehandicapt kind is een specifieke invulling van het nut van de informatie die de screening kan opleveren. Het gaat dan om zwangeren of paren die van te voren goed hebben nagedacht over wat ze van deelname verwachten. Het wordt anders als 'louter ter informatie' het vrijblijvende karakter krijgt van door risicoloze test uitgelokte nieuwsgierigheid. De Britse psychologe Hewison waarschuwt voor de valkuil die daarin gelegen kan zijn, namelijk dat vrouwen aan de screening deelnemen zonder zich te realiseren wat de mogelijke impact van een ongunstige testuitslag kan zijn, en voor welke beslissingen ze uiteindelijk kunnen komen te

staan. Dat betekent ook een grotere uitdaging voor de counseling: ‘supporting some women’s decision making may actually get harder with risk free tests, e.g. when a test carried out ‘only for information’ identifies an affected pregnancy’.*

5.5 Mogelijk verlies van andere bevindingen bij invoering van NIPT

Door sommige auteurs is erop gewezen dat als de scope van de screening gelijk blijft, vervanging van de combinatietest door NIPT tot gevolg heeft dat ander-soortige foetale afwijkingen dan de trisomieën waarop de screening is gericht, zullen worden gemist. Zij zien dat als een belangrijk nadeel, omdat het kan gaan om zeer ernstige afwijkingen die voor de zwangere vrouw en haar partner reden kunnen zijn te vragen om afbreking van de zwangerschap.^{87,101}

In de eerste plaats gaat het hier om de bijkomende bevindingen van het echo-gedeelte van de combinatietest. Een verdikte nekplooi (*nuchal translucency*, NT) is méér dan alleen een marker voor de gezochte trisomieën. Bij een sterk verdikt NT bestaat een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen (onder meer hartafwijkingen) en genetische syndromen (zoals Noonan syndroom).¹⁰² Als NIPT in plaats komt van de combinatietest zou dat betekenen dat ook de nekplooimeting verdwijnt en dat deze afwijkingen niet meer worden gevonden. Hulpverleners hebben al laten weten dat als een belangrijk verlies te zien en bepleiten de nekplooimeting als onderdeel van een vroege screeningsecho (bij dertien weken) te laten bestaan.¹⁰³

In de tweede plaats: wanneer na een vlokcentest of vruchtwaterpunctie een karyotypering (microscopisch chromosoomonderzoek) of microarray wordt gedaan, kunnen daarbij behalve de trisomieën (21, 13 en 18) waarop de screening is gericht, ook allerlei andere (meer zeldzame) chromosoomafwijkingen, zowel milde als ernstige, worden gevonden. Omdat NIPT vervolgonderzoek veel minder vaak nodig maakt, zullen die afwijkingen minder vaak worden opgespoord, althans indien met NIPT uitsluitend wordt gescreend op de genoemde trisomieën. Australische onderzoekers hebben berekend dat vervanging van de combinatietest door NIPT zou leiden tot een reductie van het aantal opgespoorde chromosoomafwijkingen met 28 procent.**⁸⁷ Slechts een deel van die afwijkingen zal bij de tweedetrimesterecho (het SEO) alsnog aan het licht kunnen komen. Volgens de auteurs is het nog maar de vraag of het missen van die afwijkingen

* Hewison J, presentatie in het kader van het door de vakgroep Metamedica van de Universiteit Maastricht georganiseerde symposium ‘individualized choice; a new approach to prenatal screening’ Brocher Foundation, Geneva Switzerland, 4-5 April 2013.

** Uitgaande van NIPT voor uitsluitend trisomie 21. Bij NIPT voor trisomie 21, 13, 18 plus geslachtschromosomale afwijkingen zou de reductie niet 28, maar 11 procent bedragen.⁶

opweegt tegen de voordelen van screening met NIPT. Britse auteurs komen met dezelfde waarschuwing en voegen daar nog aan toe dat in het bij een vruchtwaterpunctie of vlokentest verkregen materiaal met nieuwe moleculaire technieken nog veel meer (microdeleties, microduplicaties) kan worden opgespoord dan met de klassieke karyotypering het geval is. Met NIPT wordt, volgens hen, te veel gemist.

Of het altijd beter is meer afwijkingen op te sporen dan minder, is een vraag die in het volgende hoofdstuk aan de orde zal komen. Hier gaat het om de vraag hoe moet worden aangekeken tegen de *de facto* versmalling die invoering van NIPT als alternatief voor de combinatietest zou kunnen betekenen. Degenen die zeggen dat met NIPT te veel wordt gemist zeggen in feite dat het wat hen betreft niet gaat om bijkomende bevindingen van de screening op downsyndroom (en trisomie 13, 18), maar om afwijkingen waar de screening naar op zoek is. Maar zo wordt de screening niet aan kandidaat-deelnemers gepresenteerd en in termen van die bredere scope van het vervolgonderzoek is het programma ook nooit geëvalueerd. Hiermee is niet gezegd dat een extra screeningsecho onder meer gericht op de huidige bijvangst van de nekplooimeting niet verantwoord kan zijn, maar of dat zo is vergt een afzonderlijke beoordeling in het licht van de criteria van het eerder genoemde beoordelingskader.⁹⁶ Dat geldt ook voor de vraag of met NIPT, als dat screeningstechnisch en financieel haalbaar is, breder moet worden gekeken dan alleen naar downsyndroom, trisomie 13 en 18 (zie paragraaf 6.1).

5.6 Oneigenlijk gebruik van informatie over het geslacht

Omdat NIPT al vroeg in de zwangerschap kan worden toegepast en behalve informatie over mogelijke afwijkingen bij de foetus ook informatie oplevert (of op kan leveren) over niet-medische aspecten zoals het geslacht van de foetus, is er in de (ethische) literatuur over NIPT steeds ook aandacht geweest voor mogelijk oneigenlijk gebruik van dergelijke informatie.^{77,94,96,104}

De door sterke culturele en sociale factoren bepaalde praktijk van het aborteren van meisjesfoetussen heeft in sommige Aziatische landen (vooral in delen van India en China) tot een merkbare verstoring van de sekseverhouding geleid, met ernstige sociale gevolgen.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Pas recent lijkt het in sommige landen in die regio te lukken om de trend te keren. De internationale verontwaardiging over het sexistische karakter van die *femicide* is intussen groot en heeft in veel Westerse landen, waaronder Nederland, geleid tot wetgeving die geslachtskeuze om niet-medische redenen verbiedt.¹⁰⁹ Dat wil zeggen: het verbod betreft het gebruik van voortplantingstechnologie met als doel het geslacht van het toekomstige kind

te kiezen. In Nederland is het verbod opgenomen in artikel 26 van de Embryowet. Concreet gaat het om kunstmatige inseminatie met op het X of Y-chromosoom geselecteerd sperma en pre-implantatie genetische diagnostiek (embryoselectie) met als doel een vrouwelijk of mannelijk embryo te selecteren voor plaatsing in de baarmoeder. Gebruik van deze technieken voor geslachtskeuze is alleen toegestaan als dat gebeurt om te voorkomen dat een kind geboren wordt met een ernstige geslachtsgebonden aandoening, zoals de ziekte van Duchenne (zie 4.3).

De achtergrond van het geslachtskeuzeverbod is dat kinderen niet mogen worden ‘gereduceerd (...) tot louter voorwerp van de wensen en verlangens van hun ouders’ (Memorie van Toelichting Embryowet). Overigens blijkt uit onderzoek dat mensen in westerse landen geen sterke voorkeur hebben voor het krijgen van een kind van een bepaald geslacht. Slechts een kleine minderheid zou bereid zijn daarvoor een selectietechniek te gebruiken en dan nog in de meeste gevallen met als doel een gezin met zowel jongens als meisjes (*family-balancing*).¹¹⁰ Dat neemt niet weg dat ook in het Westen minderheden leven afkomstig uit landen met een sterke voorkeur voor het krijgen van zoons. In een demografisch onderzoek onder in India geboren moeders in Engeland en Wales werd gevonden dat na 1990 een sterke toename optrad in de kans dat het derde kind van vrouwen in deze groep een jongen was. Volgens de auteurs is de meest plausibele verklaring dat ‘just as in contemporary India and China, prenatal sex diagnosis of fetuses and subsequent abortion of female fetuses are becoming more prevalent in the context of continuing son preference but declining fertility’.¹¹¹

Hier gaat het niet om (ook in het Verenigd Koninkrijk) verboden gebruik van voortplantingstechnologie voor geslachtskeuze, maar om oneigenlijk gebruik (of misbruik) van bij prenataal onderzoek (vruchtwaterpunctie, vlokkentest, echoscopie) verkregen informatie over het geslacht van de foetus voor het krijgen van een overigens legale abortus. Een Amerikaanse studie leidde enkele jaren geleden tot dezelfde conclusie, eveneens met betrekking tot uit Azië afkomstige bevolkingsgroepen.¹¹² Hoe vaak in Westerse landen abortus plaats vindt vanwege ongewenst geslacht is niet bekend, niet alleen omdat motieven voor zwangerschapsafbreking niet geregistreerd worden, maar vooral omdat wie om deze reden een abortus wil, daar ongetwijfeld een ander motief voor zal opgeven. Gelet op het ontbreken van een sterke geslachtsvoorkeur in de bevolking als geheel, gaat het waarschijnlijk niet om grote aantallen. Maar dat informatie verkregen in de context van prenatale screening of diagnostiek daar soms voor wordt gebruikt, is wel duidelijk.¹¹³

Tegen die achtergrond bestaat internationaal bezorgdheid over NIPT als nieuwe bron van dergelijke informatie. Afhankelijk van hoe de test wordt uitgevoerd en naar welke chromosomen bij eventuele uitbreiding van de screening wordt gekeken, kan vervanging van de combinatietest door NIPT betekenen dat informatie over het geslacht al vroeg in iedere gescreende zwangerschap beschikbaar zal zijn. Daarmee ontstaan nieuwe mogelijkheden voor een al vroeg in de zwangerschap uit te voeren abortus wegens ongewenst geslacht. En omdat velen een vroege abortus minder problematisch vinden dan een latere, valt niet uit te sluiten dat zwangerschapsafbreking vanwege ongewenst geslacht dan ook als minder problematisch wordt gezien.¹¹⁴

In oktober 2011 heeft de Parlementaire Assemblee van de Raad van Europa de lidstaten opgeroepen geslachtskeuze om niet-medische redenen niet alleen te verbieden in de context van medisch geassisteerde voortplanting, maar ook in die van *legal abortion*.¹¹⁵ De mogelijkheden voor zo'n verbod lijken echter gering, als men althans niet aan de abortusvrijheid en het recht op informatie (of het recht op inzage in het dossier) zou willen tornen.* Bovendien, zoals de Gezondheidsraad heeft betoogd in zijn advies over geslachtskeuze: het is moreel onjuist alle zwangeren of paren bij voorbaat als 'verdachten' te behandelen.¹¹⁶ De beste manier om oneigenlijk gebruik van geslachtsinformatie te voorkomen is te zorgen dat die niet zonder noodzaak wordt gegenereerd. Zolang de test niet mede op geslachtschromosomale aandoeningen is gericht (zie paragraaf 6.1), valt mogelijk te denken aan het gebruik van filters die voorkomen dat informatie over het geslacht in de uitslag terechtkomt.

5.7 NIPT voor geslacht en vaderschap als *direct to consumer test*

Ook als geslachtsinformatie bij prenatale screening met NIPT niet beschikbaar hoeft te komen, valt moeilijk te voorkomen dat mensen die al vroeg in de zwangerschap willen weten of de foetus een jongetje of meisje is, gebruik maken van NIPT als *direct to consumer* (DTC) test. Omdat voor een uitslag niet meer nodig dan wat bloed van de zwangere vrouw en een laboratorium, leent NIPT zich daar goed voor, en geslachtsbepaling is (naast vaderschap) een al jaren beschikbare toepassing.

Hoewel ook met een (pret)echo naar het geslacht kan worden gekeken, is dat pas betrouwbaar mogelijk vanaf dertien weken zwangerschap.¹¹⁷ Met NIPT kan

* In Duitsland is het tot en met de tiende week verboden het geslacht van de foetus aan de zwangere mee te delen (artikel 15 Gendiagnostikgesetz). Die termijn komt overeen met de wettelijke termijn voor een 'niet medisch geïndiceerde abortus'.

dat (ruim) een maand eerder. Bij een geslachtsbepaling vóór acht weken kan een eventuele abortus nog medicamenteus worden uitgevoerd. Al enkele jaren geleden maakte de Tweede Kamer zich bezorgd over demogelijkheid van commercieel aangeboden geslachtsbepaling met NIPT.¹¹⁸ Om te voorkomen dat Nederlandse laboratoria hier een markt zouden zien, is toen besloten ‘afname en onderzoek van foetaal DNA uit maternaal materiaal voor het vaststellen van het geslacht van de foetus’ afzonderlijk vergunningplichtig te maken onder de Wet op de bijzondere medische verrichtingen.* Dat laat onverlet dat tegen het aanbod van buitenlandse bedrijven via internet weinig te ondernemen valt. Wie het geslacht van haar toekomstige kind per se al vroeg in de zwangerschap te weten wil komen, hoeft daarvoor niet meer te doen dan een paar bloeddruppels op filterpapier naar een Amerikaans laboratorium te sturen. Een van de aanbieders (Consumer Genetics), claimt een betrouwbaarheid van 95 procent (bij bloedafname vanaf negen weken na de laatste menstruatie); de test kost ongeveer € 150. De uitkomst volgt per e-mail binnen drie tot vijf dagen nadat het laboratorium het bloedmonster ontvangen heeft.¹¹⁹

Omdat de zojuist genoemde aanpassing van de regelgeving specifiek betrekking heeft op geslachtsbepaling, is er geen belemmering voor het commercieel aanbieden van NIPT als prenatale vaderschapstest. Het Tilburgse bedrijf *Consanguinitas* biedt de test aan voor € 1.575 (vanaf een zwangerschapsduur van negen weken).¹²⁰ Daarvoor is behalve bloed van de zwangere vrouw, alleen wat wangslijm nodig van de man in kwestie. Volgens de website ‘doen zich situaties voor waarbij het gewenst is om prenataal, dus nog voor de geboorte van het kind, het vaderschap te onderzoeken’. Aan welke situaties precies te denken valt blijft in het midden. Het zou kunnen gaan om zwangeren die willen weten welke man ze op zijn medeverantwoordelijkheid voor de zorg voor het kind kunnen aanspreken (voor onderzoek van DNA van meerdere potentiële vaders geldt een meerprijs van € 95 per individu). De website wijst er op dat voor een rechtsgeldig resultaat ook zijn (of hun) toestemming moet zijn verkregen voor het doen van de test. Maar niet ondenkbaar is dat de informatie wordt gebruikt voor een abortus, in dit geval niet wegens ongewenst geslacht, maar wegens door de zwangere vrouw niet gewenst vaderschap.^{94,121} Het is te gemakkelijk om dat bij voorbaat moreel verwerpelijk te noemen. Denk aan de situatie waarin de zwangerschap mogelijk het gevolg is van verkrachting. Maar ook in andere situaties kan het krijgen van een kind van een bepaalde verwekker voor de vrouw een noodsituatie betekenen die begrijpelijk maakt dat zij de zwangerschap dan zou willen afbreken.¹²²

* Die vergunningplicht gold al voor prenataal DNA-onderzoek ten behoeve van de diagnostiek van aangeboren en erfelijke afwijkingen.

Toekomst: verbreding van de scope, vermenging van doelen

Zoals in de vorige hoofdstukken besproken, kan introductie van NIPT in eerste instantie leiden tot het vinden van minder afwijkingen indien uitsluitend naar downsyndroom (en trisomie 13, 18) gekeken wordt. In zo verre is dan sprake van een versmalling van de scope van de screening. Maar naar verwachting zal NIPT in de toekomst juist ook het aanbieden van bredere screening aan alle zwangeren mogelijk maken, om te beginnen op alle chromosoomafwijkingen waar nu bij het vervolgonderzoek al op wordt getest. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de relevante toekomstscenario's: wat wordt er straks mogelijk en hoe verhoudt zich dat tot de bestaande consensus over de uitgangspunten van verantwoorde prenatale screening?

6.1 Verbreding van de screening met NIPT

Dat de screening op chromosoomafwijkingen tot nu toe primair was gericht op downsyndroom (en sinds kort bovendien op trisomie 13 en 18), is op zichzelf geen reden waarom dat zo zou moeten blijven als het mogelijk wordt om met NIPT ook naar andere foetale afwijkingen te kijken.

Screening op chromosoomafwijkingen

Een voor de hand liggend argument voor verbreding van de scope van de screening is dat in het vervolgonderzoek al lang naar een breder scala aan chro-

mosoomafwijkingen wordt gekeken dan waar de initiële screeningstest op is gericht en waarvoor de screening aan zwangeren wordt aangeboden. Voor zover RAD bedoeld was om juist door versmalling van het vervolgonderzoek een betere aansluiting tussen de eerste en de tweede stap in het screeningstraject te verkrijgen (*test what you screen for*), is dat maar ten dele gelukt, in de eerste plaats omdat de in de praktijk gehanteerde RAD-testen nog altijd breder zijn dan de initiële screening (er wordt altijd ook gekeken naar geslachtschromosomale aandoeningen) en in de tweede plaats omdat maar weinig centra volledig op RAD zijn overgestapt. De bewuste keuze voor een bredere test dan nodig is om de aandoeningen waarop is gescreend uit te sluiten of aan te tonen, maakt het vervolgonderzoek in feite tot een vorm van aanvullende screening.¹²³ Zoals in hoofdstuk 2 opgemerkt, wordt ter verdediging van deze keuze in de literatuur onderstreept dat langs riskante weg verkregen materiaal (vlokken, vruchtwater) optimaal moet worden gebruikt. Voor die redenering is zeker wat te zeggen, zolang althans zoveel mogelijk opsporen niet als doel in zichzelf wordt gezien. In ieder geval moeten de betrokkenen over de mogelijkheid van bijkomende bevindingen adequaat zijn geïnformeerd en moet hun recht op niet-weten zoveel mogelijk worden gerespecteerd.⁹

Het criterium van wat hier als optimaal gebruik moet gelden, kan alleen maar worden gezocht in het doel van prenatale screening op foetale afwijkingen: zinvolle handelingsopties verschaffen aan de zwangere vrouw en haar partner. Onderzoek laat zien dat althans een deel van de doelgroep de voorkeur geeft aan een meer omvattende test, en daarbij voor lief neemt langer op de uitslag te moeten wachten.^{10,124} Zo beschouwd is het beleid van sommige centra, om de keuze tussen RAD en karyotypering aan de zwangere vrouw zelf voor te leggen, goed verdedigbaar.¹²⁵ Dat vraagt uiteraard om informatie over beide opties en begeleiding bij het maken van een geïnformeerde keuze. Maar als dat een aanvaardbare redenering is waar het de scope van het vervolgonderzoek betreft, is moeilijk in te zien waarom men niet al bij de initiële screening breder zou kijken dan alleen naar de drie trisomieën, als dat screeningstechnisch en financieel verantwoord mogelijk is. Dat er in dat geval geen sprake is van langs riskante weg verkregen materiaal is geen reden om zwangeren niet dan al dezelfde keuzemogelijkheden te geven als waar ze in het vervolgotraject mee te maken kunnen krijgen.

Er is nog een ander argument om dat te doen: rechtvaardigheid. Immers, de aanvullende screening waar het in het huidige vervolgonderzoek in feite om gaat, is in de huidige opzet uitsluitend beschikbaar voor zwangeren met een afwijkende uitslag van de initiële screeningstest. Zwangeren zonder verhoogd risico op downsyndroom, trisomie 13 of 18 blijven van dat aanbod buitengesloten, hoewel hun kans op een kind met een andere (chromosoom)afwijking niet bij voor-

baat kleiner is. In zoverre is sprake van ongelijke toegang. In de Verenigde Staten heeft het *American College of Obstetricians and Gynecologists* dit probleem opgelost door aan te bevelen dat alle zwangeren die dat willen in aanmerking komen voor een vruchtwaterpunctie of vlokkentest, mits zij over de voor- en nadelen (waaronder het miskraamrisico) goed zijn ingelicht.¹²⁶ In Nederland, waar prenatale screening in de vorm van collectief gefinancierd bevolkingsonderzoek wordt aangeboden, is dat geen optie (en de Amerikaanse oplossing laat onverlet dat wie zo'n dure test niet kan betalen, nog altijd geen toegang heeft). Maar als NIPT gebruikt kan worden om tegen aanvaardbare kosten alle zwangeren een bredere test op chromosoomafwijkingen aan te bieden dan alleen op de huidige trisomieën, is het bewerkstelligen van een (meer) gelijke toegang een sterk argument om dat te doen.

Screening op geslachtschromosomale aandoeningen?

De vraag rijst of bij zo'n bredere screening op chromosoomafwijkingen wel of niet ook naar geslachtschromosomale afwijkingen (*sex chromosomal abnormalities*: SCA) zou moeten worden gezocht (als dat screeningstechnisch en financieel verantwoord mogelijk is). Voorbeelden van SCA's zijn Turner syndroom (45, X), Klinefelter syndroom (47, XXY) en Triple X syndroom (47, XXX). Het Turner syndroom (bij vrouwen) gaat samen met onvruchtbaarheid, een achterblijvende ontwikkeling van de geslachtskenmerken in de puberteit, een klein postuur en een verhoogd risico op onder meer cardiovasculaire gezondheidsproblemen.¹²⁷ Bij de zogenoemde mozaïek-vormen van het Turner syndroom (waarbij de chromosoomafwijking niet in alle cellen aanwezig is), zijn deze verschijnselen minder uitgesproken. Individuen met een extra geslachtschromosoom (waaronder Klinefelter en Triple X syndroom) hebben over het algemeen een normale gezondheid. In veel gevallen wordt de diagnose pas gesteld in de volwassenheid, wanneer een oorzaak wordt gezocht voor gebleken fertiliteitsproblemen. Wel kan sprake zijn van milde cognitieve handicaps, leers-toenissen en socioemotionele problemen.^{128,129}

Ongeveer een op vierhonderd kinderen wordt geboren met een SCA (ter vergelijking: de kans van een 37-jarige vrouw op het krijgen van een kind met downsyndroom is 1 op 200). Als tijdens de zwangerschap een SCA wordt gevonden (in de meeste gevallen als bijkomende bevinding van het vervolgonderzoek van de screening op downsyndroom), leidt dat, afhankelijk van de specifieke aandoening, (veel) minder vaak tot de beslissing de zwangerschap af te breken dan als de foetus Downsyndroom blijkt te hebben. Internationaal wordt wat betreft abortus wegens een SCA een dalende trend gerapporteerd, die in verband

wordt gebracht met een over het algemeen minder sombere prognose dan waar in het verleden van werd uitgegaan.^{130,131}

Juist omdat SCA's over het algemeen minder ernstig zijn dan downsyndroom, kan de (in de huidige screening vaak onverwachte) confrontatie met een dergelijke bevinding de zwangere of het paar voor een moeilijk te hanteren beslissing plaatsen. Immers, het is niet uitgesloten dat aan het kind, als het straks geboren is, (vrijwel) niets te merken zal zijn.^{132,133} Aan de andere kant: in een Nederlands onderzoek naar motieven van zwangeren voor het afbreken van een zwangerschap waarin bij de foetus een SCA werd vastgesteld, werd het kunnen nemen van die beslissing althans door een deel van de betrokkenen als een zinvolle mogelijkheid gezien. Belangrijke overwegingen voor hen zijn bezorgdheid over het sociopsychologisch welzijn van het kind, naast een onzekere gezondheidsprognose en de toekomstige onvruchtbaarheid.¹³⁴ In de te verwachten discussie over de vraag of SCA's ernstig genoeg zijn om er bij de screening op chromosoomafwijkingen gericht naar te zoeken (zie over ernst ook hierna, 6.2), moet worden betrokken dat bij het vervolgonderzoek van de screening op downsyndroom in ieder geval wel altijd naar deze afwijkingen wordt gekeken, ook nu dat (met de komst van RAD) niet meer onvermijdelijk is. Als de aard van de beslissing waar zwangeren of paren uiteindelijk voor gesteld kunnen worden (wel of niet afbreken vanwege een relatief milde afwijking) het argument is om screening op SCA's van de hand te wijzen, rijst de vraag waarom dat zelfde argument niet evenzeer pleit tegen het meenemen van diezelfde afwijkingen in het vervolgonderzoek van de screening op downsyndroom.

Een verschil is uiteraard dat bij dat vervolgonderzoek het miskraamrisico geen rol meer speelt (aangezien er vanwege een verhoogde kans op downsyndroom of trisomie 13 of 18 toch al een invasieve test wordt gedaan) en er in zoverre veilig naar SCA's gekeken kan worden. Bij inclusie van SCA's in de screening met NIPT is dat niet het geval: bij een NIPT-uitslag die wijst op een SCA zou de zwangere/het paar voor de vraag komen te staan of ze het miskraamrisico wil(len) nemen om die uitslag te bevestigen. Het is vooralsnog een open vraag wat dat voor de beoordeling van het screeningsaanbod betekent.

De betrouwbaarheid van NIPT als test op SCA's staat op dit moment nog onvoldoende vast om screening op SCA's zelfs maar te overwegen. Als dat anders wordt, is empirisch onderzoek nodig om meer zicht te krijgen op de mogelijke voor- en nadelen voor de deelnemers. In een Chinees onderzoek onder tweehonderd zwangeren die kwamen voor screening op downsyndroom met NIPT als eerstelijnstest, lieten vrijwel alle deelnemers weten ook informatie over (de kans op) SCA's te willen ontvangen, ondanks het feit dat meer dan de helft vond dat die aandoeningen minder ernstig waren dan downsyndroom. Maar

slechts een derde gaf aan bij een positieve uitslag (wijzend op een SCA) een invasieve test te willen ondergaan, terwijl ruim de helft liet weten dat nog niet zeker te weten.¹³⁵ Deze laatste uitkomsten lijken te bevestigen wat in het vorige hoofdstuk is opgemerkt over de mogelijkheid dat NIPT uitnodigt tot deelname louter ter informatie.

Een andere overweging die in deze discussie mogelijk een rol kan spelen is dat bij screening met NIPT op SCA's het geslacht van de foetus al vroeg in de zwangerschap bekend is, als onvermijdelijk onderdeel van de testuitslag. Als gezegd bestaat bezorgdheid dat die informatie kan worden gebruikt voor abortus vanwege door de aanstaande ouders ongewenst geslacht.⁷⁵

Verdere verbreding

Bij wijze van *proof of principle* is aangetoond dat in het maternale plasma het gehele genoom van de foetus gesequenced en naar behoefte geanalyseerd kan worden.^{136,137} Daarmee komen twee actuele *genomics*-ontwikkelingen samen: *next generation sequencing* gericht op geïndividualiseerde risicoprofilering, en niet-invasieve (veilige, liefst vroeg toepasbare) prenatale tests. Vooralsnog zijn de kosten van genoombrede NIPT veel te hoog voor toepassing in een screeningscontext, maar die kosten zullen zeker dalen. De vraag is dan wat eigenlijk de scope van de screening op foetale afwijkingen moet zijn. Moet het gaan om downsyndroom, om alle chromosoomafwijkingen (met of zonder SCA's), om zowel chromosoomafwijkingen als geselecteerde monogenetische aandoeningen (bijvoorbeeld autosomaal dominante aandoeningen met een relatief hoge de novo frequentie), of om het volledige genoom van de foetus inclusief risicofactoren voor multifactoriële aandoeningen? 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 genooombreed kan worden ingezet, valt aan de vraag naar de gewenste scope van de screening niet te ontkomen. In hoeverre kan het in hoofdstuk 3 besproken normatieve kader helpen om die vraag te beantwoorden?

6.2 Technologische imperatief of verantwoord aanbod?

Uitgangspunt van het algemene normatieve kader voor bevolkingsonderzoek is dat een verantwoord screeningsaanbod alleen gericht kan zijn op goed omschreven specifieke aandoeningen of afwijkingen. Verondersteld is dat iedere nieuwe toevoeging aan het testpanel is gebaseerd op wetenschappelijke evidentie over de aard en het natuurlijk beloop van elke afzonderlijke aandoening en de betrouw-

baarheid (*clinical validity*) waarmee die met de beschikbare test kan worden gevonden. Deze eis komt echter onder druk te staan met de beschikbaarheid van tests waarmee in een keer het hele genoom in kaart kan worden gebracht, zeker als dat straks goedkoper is dan testen op specifieke aandoeningen.¹²³ In meer algemene zin gaat het hier om de vraag hoe het nut van (deels mogelijk onzekere) uitkomsten van brede prenatale tests precies moet worden beoordeeld. Het gaat hier immers niet om het bereiken van gezondheidswinst, maar om het mogelijk maken van individuele reproductieve keuzes. Zo schrijven McGillivray et al. (in een pleidooi voor zo breed mogelijke microarrays) dat in het licht van die doelstelling ook onzekere informatie van belang kan zijn, en dat ‘if it is all about choice, then, no option or information potentially relevant to a woman’s choice and her decision-making processes should be withheld’.¹³⁸ Hoe breder de screening, hoe meer informatie over de foetus beschikbaar komt die voor de zwangere en haar partner wel of niet een reden kan zijn om de zwangerschap af te breken. Zo beschouwd lijkt genoombrede NIPT direct in het verlengde van de screeningsdoelstelling te liggen.

Belangrijk gezondheidsprobleem, doelmatigheid

Hier passen de volgende kanttekeningen. In de eerste plaats: de formulering van de doelstelling in termen van reproductieve autonomie is destijds gekozen als alternatief voor preventie. Zoals eerder opgemerkt, ging het daarbij niet om maximalisering van reproductieve keuzemogelijkheden als zodanig, maar om het mogelijk maken van door de betrokkenen als zinvol ervaren handelingsopties in relatie tot een belangrijk gezondheidsprobleem. Alleen met die kwalificatie zou het uit de collectieve middelen aanbieden van op reproductieve keuzes gerichte screening verantwoord kunnen zijn.^{9,139} Maar daarmee is vooral een spanningsveld aangewezen dat als zodanig nog geen houvast geeft in de discussie over de scope. Want welke gezondheidsproblemen zijn belangrijk genoeg om op te screenen en wie bepaalt dat? In het verleden is wel voorgesteld om een lijst te maken van aandoeningen die ernstig genoeg zijn voor prenatale diagnostiek en eventuele abortus, maar de conclusie was al snel dat over de relatieve ernst van een aandoening zeer verschillend kan worden gedacht.¹⁴⁰ Zo’n lijst is trouwens ook kwetsbaar voor wat in hoofdstuk 3 de *disability rights critique* is genoemd: er zou immers in gelezen kunnen worden dat het bestaan van mensen met aandoeningen op die lijst maar beter voorkomen zou kunnen worden.¹⁴¹

Als genoombrede NIPT straks niet duurder uitpakt dan screening met gerichte tests op een aantal specifieke aandoeningen, zouden in ieder geval de kosten geen beperkende factor voor verbreding van de scope hoeven zijn. De

vraag is wel of dat ‘niet duurder’ ook klopt als behalve naar de kosten van de test ook naar die van de counseling gekeken wordt. Aan de andere kant moet worden verdisconteerd dat bredere screening kan leiden tot grotere kostenbesparing als gevolg van het feit dat minder kinderen geboren worden die behoefte hebben aan dure en vaak levenslange zorg. Al met al valt zonder een nadere en meer specifieke analyse niet te zeggen of genoombrede NIPT wel of niet zou voldoen aan de eis van een doelmatig gebruik van middelen.

Proportionaliteit

In de tweede plaats: de centrale eis van het normatieve kader is dat de voordelen voor de deelnemers duidelijk moeten opwegen tegen de nadelen (proportionaliteit). Of dat bij genoombrede prenatale screening het geval is, is nog maar de vraag. Bij de mogelijke nadelen moet hier worden gedacht aan de kans op onduidelijke uitkomsten, het vinden van de aanleg voor een *late-onset* ziekte, of het vinden van foetale afwijkingen en risicofactoren gerelateerd aan een naar verwachting mild fenotype. Het probleem van dergelijke uitkomsten is dat deze de zwangere vrouw (en haar partner) voor moeilijk te hanteren keuzeproblematiek kunnen stellen, met alle belasting van dien. Dit lijkt geen reden om op voorhand tegen verbreding van de scope te pleiten, maar het betekent wel dat het te simpel is om maximalisering van de opbrengst aan (mogelijke) afwijkingen, risicofactoren enzovoort, zonder meer gelijk te stellen aan het verschaffen van zinvolle handelingsmogelijkheden.

De discussie over proportionaliteit van genoombrede NIPT kan als uitkomst hebben dat het gewenst is filters te gebruiken om de voordelen van verbreding te kunnen benutten, maar ongewenste uitkomsten zoveel mogelijk te voorkomen. Het gaat dan nog steeds om de scope van het aanbod, maar dan vanuit het omgekeerde perspectief van wat bij de analyse moet worden overgeslagen. De vraag is of dat door de aanbieders van de screening moet worden bepaald, of dat individuele zwangeren of paren in de gelegenheid moeten worden gesteld aan te geven wat voor hen de gewenste scope van de screening zou zijn.¹⁴² Die laatste benadering lijkt beter aan te sluiten bij het doel van de screening. Anderzijds betekent dit wel dat zwangeren of paren er nog weer een lastige beslissing bij krijgen waar velen mogelijk niet goed raad mee zullen weten. Geredeneerd kan worden dat juist om het doel van de screening (bevorderen van reproductieve autonomie) te realiseren, de besluitvorming over de scope niet aan de betrokkenen moet worden overgelaten. Dit vergt een discussie over de merites in dit verband van wat wel is aangeduid als *libertarian paternalism*.¹⁴³ Om meer inzicht te krijgen in de daadwerkelijke implicaties van die twee benaderingen, mede in het licht van de

relevante preferenties en ervaringen van zwangeren, is nader empirisch onderzoek nodig. Een mogelijk belangrijk aspect is ook dat wanneer niet precies is afgebakend wat de scope van het aanbod van prenatale screening moet zijn, hulpverleners zich kwetsbaar kunnen voelen voor aansprakelijkheidsclaims als later bij het kind een ernstige afwijking aan het licht komt, waarop niet prenataal is gescreend.

Geïnformeerde keuze

In de derde plaats leidt het scenario van genoombrede NIPT tot de vraag hoe, gelet op de grote hoeveelheid informatie die zo'n test kan opleveren, nog kan worden voldaan aan het vereiste dat sprake moet zijn van een geïnformeerde keuze. In verwante discussies over *next generation sequencing* in de zorg is voorgesteld dit probleem op te lossen door de pre-testinformatie een meer algemeen karakter te geven en betrokkenen van te voren in grote lijnen te informeren over soorten uitkomsten, gecategoriseerd naar typen implicaties.¹⁴⁴ Doel daarvan is ook de betrokkenen in staat te stellen aan te geven over welke soorten uitkomsten zij wel of juist niet willen worden geïnformeerd (recht op niet weten). In de context van prenatale screening zouden mogelijke categorieën kunnen zijn: aangeboren letale aandoeningen, vroeger of later in het leven optredende aandoeningen waarbij intensieve medische zorg nodig is, vatbaarheden voor complexe ziekten, milde gezondheidsproblemen, afwijkende bevindingen waarvan de klinische betekenis onzeker is, et cetera.¹⁴⁵ De vraag is wel of op dergelijke categorieën gebaseerde *generic consent* voldoende geïnformeerd is om een eigen en weloverwogen beslissing mogelijk te maken. Ook hiernaar is nader empirisch onderzoek nodig. In ieder geval moet worden voorkomen dat *generic consent* wordt opgevat of in de praktijk uitwerkt als een alternatief voor (in plaats van een variant van) besluitvorming op basis van geïnformeerde keuze.

De haalbaarheid van geïnformeerde keuze bij genoombrede tests is nu al aan de orde bij de toepassing daarvan in het invasieve vervolgonderzoek, bijvoorbeeld na een afwijkende echo. Maar dan is er al iets gevonden en heeft de pre-testinformatie betrekking op een voor de zwangerschap mogelijk riskante test. In het scenario van genoombrede NIPT gaat het om onvoorbereide zwangeren en een voor routinisering gevoelige test. Dat maakt de uitdaging nog veel groter. En als aan het vereiste van geïnformeerde keuze niet kan worden voldaan, komt de doelstelling van prenatale screening op foetale afwijkingen onder druk te staan. Dat lijkt een papieren kwestie, maar dat is het niet. Immers als de keuzes waar het hier om gaat niet daadwerkelijk door de zwangere vrouw 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).

6.3 Het belang van het toekomstige kind

Een belangrijke overweging die in het bestaande normatieve kader buiten beschouwing blijft is de vraag hoe bij verbreding van de screening met NIPT rekening kan worden gehouden met de belangen van het toekomstige kind. Volgens Shuster zal de ontwikkeling in de richting van genoombrede prenatale screening ertoe leiden dat er straks nauwelijks nog kinderen meer geboren worden, omdat er immers altijd wel iets gevonden wordt dat een grond voor abortus kan zijn: de foetale micro-array zou, in haar woorden, fungeren als een *prenatal roadblock for life*.¹⁴⁶ Maar de vraag is of dat klopt. Het lijkt waarschijnlijker dat dat roadblock het karakter heeft van een controlepost waar de foetus geheel wordt doorgelicht, maar waarna die zijn weg naar het leven in veruit de meeste gevallen gewoon kan vervolgen. De meeste zwangerschappen zijn immers gewenst en niet iedere foetale afwijking zal door de zwangere vrouw en haar partner als een reden voor abortus worden gezien. Dat betekent dan wel dat een kind in de wereld wordt gebracht wiens genoom al voor de geboorte volledig is gesequenced en geanalyseerd.^{123,147}

Daarmee verschijnt een nieuwe stakeholder op het toneel (het toekomstige kind), met wiens belang bij bescherming tegen informationele schade en met wiens recht op niet-weten in de context van prenatale screening tot nu toe geen rekening is gehouden. Dat hoefde ook niet zolang het ging om het opsporen van ernstige aandoeningen die zich anders direct bij de geboorte zouden openbaren, zoals downsyndroom of neuralebuisdefecten. Maar het wordt anders als genoombrede screening ertoe kan leiden dat een kind geboren wordt van wie al bekend is dat het de aanleg heeft voor een *late-onset* ziekte. De vraag of het wel in het belang is van dat kind is om met die kennis te moeten leven, is in discussies over predictief testen naar dragerschap van familiale aandoeningen steeds ontkennend beantwoord. Volgens geldende richtlijnen is het testen van kinderen op *late-onset* aandoeningen onverantwoord, tenzij er behandelingen of vormen van preventie bestaan waarmee al tijdens de kinderjaren moet worden gestart om het beloop van de ziekte significant te veranderen.^{148,149} Als zulke interventiemogelijkheden ontbreken, heeft het kind van een ongunstige (positieve) uitslag immers vooral nadeel te verwachten. Bovendien: als die informatie er eenmaal

is, kan hij of zij later niet zelf meer kiezen tussen weten en niet-weten. Dat betekent een schending van wat met een term van de Amerikaanse rechtsfilosoof Feinberg wordt aangeduid als de *anticipatory autonomy rights* van het kind. Het kind kan dat recht op zelfbeschikking nog niet uitoefenen, maar er kunnen al wel beslissingen door anderen worden genomen die zijn of haar toekomstige uitoefening van dat recht open houden of juist onmogelijk maken. Feinberg spreekt in dat verband van het recht van het kind op een open toekomst.¹⁵⁰ Het recht op niet-weten van het kind, meer in het bijzonder: het recht van het kind om later, als het tot de jaren des ondersheids is gekomen, zelf te beslissen over het al dan niet ondergaan van voorspellend (genetisch) onderzoek, kan worden gezien als een verbijzondering van dit recht op een open toekomst.¹⁵¹

De vraag is hoe in de praktijk moet worden omgegaan met de spanning tussen enerzijds het belang van de zwangere bij informatie over aandoeningen die voor haar een reden zouden zijn de zwangerschap te laten afbreken en anderzijds het mogelijke belang van het kind bij niet-weten als zij vervolgens besluit de zwangerschap toch uit te dragen. Wil het zeggen dat bepaalde aandoeningen geen voorwerp van prenatale screening mogen zijn en dat door middel van filters moet worden voorkomen dat informatie over die aandoeningen wordt verkregen of meegedeeld? Of moet de conclusie zijn dat screening op dergelijke aandoeningen alleen aanvaardbaar is als de zwangere vrouw van te voren laat weten bij een ongunstige uitslag om abortus te zullen vragen? Dit raakt aan de eerdere discussie over mogelijk door NIPT bevorderde deelname aan prenatale screening louter ter informatie. Als het straks mogelijk wordt in maternaal 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?

Wat deze overwegingen laten zien, is dat genoombrede screening er toe kan leiden dat wat tot nu toe gescheiden praktijken waren, elkaar raken: prenatale screening en predictief testen (via diagnostiek of screening) na de geboorte.^{79,123} Dat heeft gevolgen voor de verdere discussie over het doel en de scope van prenatale screening op foetale afwijkingen. De autonomie van de zwangere vrouw, haar recht om haar eigen reproductieve keuzes te maken, vindt zijn grens in het belang van het toekomstige kind om niet te hoeven opgroeien onder de last van predictieve gezondheidsinformatie.

Overigens valt hier niet alleen te denken aan screening die de aanleg voor een ernstige *late-onset* ziekte kan onthullen. Een mogelijk belang van het toekomstige

* Alleen onder die voorwaarde wordt prenatale diagnostiek van bijvoorbeeld de ziekte van Huntington aanvaardbaar geacht.^{7,8}

stige kind bij niet weten is ook in het geding in het eerder besproken scenario van screening op geslachtschromosomale aandoeningen (SCA's). Als zwangeren louter ter informatie voor dergelijke screening kiezen, rijst de vraag of het wel of niet in het belang is van het kind dat straks geboren wordt, dat anderen (ouders, professionals) al meteen weten dat het een SCA heeft. Er zijn professionals die dat geen punt van discussie vinden, aangezien adequate preventie van gezondheidsklachten of sociaalemotionele problemen anders minder goed mogelijk zal zijn.¹³⁴ Anderen wijzen erop dat de meeste mensen met SCA's een normale gezondheid hebben en dat nog onduidelijk is of de voordelen van een vroege diagnose opwegen tegen mogelijke nadelen in termen van psychosociale belasting, stigmatisering en medicalisering.^{142,153}

6.4 Niet-gezondheidsgerelateerde eigenschappen

Wanneer genoombrede NIPT in de toekomst mogelijk wordt, is denkbaar dat de test, buiten de gezondheidszorg, wordt aangeboden voor een heel spectrum aan niet specifiek gezondheidsgerelateerde eigenschappen van het toekomstige kind. De New Yorkse ethicus Arthur Caplan voorziet dat ook daar een markt voor zal zijn: 'We may all think that parents and society are very interested in diseases. But I'm here to say that the're also very interested in personality and behavior.'¹⁵⁴ Als voorbeelden noemt hij onder meer gevoeligheid voor depressies, narcisme en homoseksualiteit, maar het is wel duidelijk dat dan aan een nog aanzienlijk langere lijst van eigenschappen te denken valt die voor de zwangere vrouw of het paar een reden zouden kunnen zijn om de zwangerschap af te breken.

Vooralsnog is dit niet aan de orde, aangezien de genetische bijdrage aan dergelijke eigenschappen zeer complex is en nog niet of nauwelijks ontrafeld. Maar met de komst van nieuwe genomics-technieken waaronder NIPT, lijkt dit wel een minder speculatief scenario geworden. Ongewenste gevolgen kunnen zijn: trivialisering van abortus, (verdere) stigmatisering van mensen met bepaalde eigenschappen, verminderde maatschappelijke aanvaarding van diversiteit. Aan de andere kant zijn de meeste zwangerschappen gewenst en kostbaar en realiseren de meeste mensen zich terdege dat het perfecte kind een illusie is. Het is dus nog maar de vraag hoeveel mensen daadwerkelijk van deze mogelijkheid gebruik zouden willen maken als die er straks wellicht zou zijn. Wat er straks kan is één ding, wat de mogelijkheden zijn om moreel problematische toepassingen van prenatale tests te verbieden of ten minste te ontmoedigen is een tweede, maar veel zal ook afhangen van de aanwezigheid of afwezigheid van een kritisch reflectieve houding in de samenleving als geheel. Dat vraagt om voorlichting

over de zin en onzin van commercieel beschikbare genetische tests en om maatschappelijk debat over de verhouding tussen reproductieve keuzevrijheid en reproductieve verantwoordelijkheid, ook gelet op het recht van het kind op een open toekomst.

6.5 NIPT als instrument van prenatal personalised medicine

Naar verwachting zal NIPT in de toekomst ook kunnen worden gebruikt voor screening op condities en factoren die van belang zijn voor een goede prenatale en perinatale zorg.¹¹⁷ In paragraaf 4.3 is in dit verband de reeds ingevoerde toepassing van NIPT in de context van RhD-screening genoemd. Een verdere ontwikkeling die nu nog geheel in de fase van onderzoek verkeert, is het in kaart brengen van genexpressiepatronen in celvrij foetaal RNA die voorspellend zijn voor zwangerschapscomplicaties en foetale ontwikkelingsstoornissen.¹⁵⁵ In haar recente review noemt Bianchi ondermeer onderzoek naar placentale micro RNA's als biomarkers voor condities zoals pre-eclampsie en foetale groeiachterstand.⁵⁹ Voor de toekomst betekent dit mogelijk dat een en dezelfde test tegelijkertijd informatie oplevert over afwijkingen die aanleiding kunnen zijn voor een eventuele beslissing over uitdragen of afbreken van de zwangerschap, als over condities die vragen om een aangepaste begeleiding van de verdere zwangerschap en de geboorte.*

Daarbij kan het in sommige gevallen ook gaan om bevindingen die medische behandeling van de foetus mogelijk maken. In het signalement Foetale therapie van de Gezondheidsraad uit 2008 worden voorbeelden genoemd van enkele succesvol prenataal behandelde stofwisselingsziekten, waaronder 3-PGDH-deficiëntie.¹³⁹ Dat is een zeldzame ziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan het aminozuur L-serine. De ziekte wordt gekenmerkt door congenitale microcefalie (een te kleine schedelomtrek bij de geboorte), mentale retardatie en epilepsie. Postnatale toediening van L-serine kan epileptische verschijnselen bij patiënten voorkomen, maar de voor de geboorte ontstane ontwikkelingsschade aan de hersenen valt daarmee niet weg te nemen. Utrechtse kinderartsen berichtten over een casus waarin door middel van prenatale diagnostiek al vroeg in de zwangerschap 3-PGDH-deficiëntie bij de foetus was vastgesteld. Toen in het tweede trimester de groei van de hoofdomtrek achterbleef werd besloten prenatale L-serine toediening te proberen. De behandeling was een succes: de groei van de hersenen

* Helemaal nieuw is dit overigens niet: ook bij de combinatietest zijn er serumuitslagen die gepaard gaan met een groter risico op zwangerschapscomplicaties, zoals pre-eclampsie⁹, en bij het SEO kunnen afwijkingen gezien worden die tot een sectio of ziekenhuisbevaling leiden

nam weer toe en het meisje werd zonder handicaps geboren.¹⁵⁷ Zij ontwikkelde zich normaal, kon het reguliere onderwijs bezoeken en neurologische verschijnselen hebben zich niet voorgedaan.¹⁵⁸ Een ander voorbeeld dat in het signalement over Foetale therapie genoemd wordt is galactosemie. Dat is een stofwisselingsziekte waar bij de neonatale hielprik op gescreend wordt. Aangedane kinderen kunnen galactose (melksuiker) niet goed afbreken; hun gezondheid moet daarom worden beschermd met een levenslang galactose-arm dieet. Maar er zijn aanwijzingen dat de ziekte ook al prenataal tot schade kan leiden en dat maternale galactoser restrictie tijdens de zwangerschap die schade kan voorkomen.¹³⁹

Zelf vraagt Bianchi in het bijzonder aandacht voor de ontwikkeling van mogelijke foetale therapie voor downsyndroom. Dit op grond van de veronderstelling dat 'the pathology in fetuses with aneuploidy is the result largely of complex downstream processes and not simply a gene dosage effect caused by the extra chromosome'. Beïnvloeding van die processen zou tot verbetering van het fenotype kunnen leiden. Zoals Bianchi zelf opmerkt staat het onderzoek terzake nog in de kinderschoenen en is vooralsnog onduidelijk hoe de route naar therapie er uit zou moeten zien. Maar in ieder geval zou het gaan om interventies gericht op verbetering van het IQ. Op langere termijn zou dit kunnen betekenen dat het vinden van een foetus met downsyndroom ouders voor een extra keuze stelt: niet meer alleen de keuze tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap, maar mogelijk ook de keuze om de foetus in utero te laten behandelen, met het oog op een betere uitkomst.*

Met de hier geschetste ontwikkelingen verandert ook het karakter van screening met NIPT. Net als bij het SEO altijd al het geval geweest is, krijgt die screening een gemengde doelstelling. Niet meer alleen het mogelijk maken van een eventuele abortusbeslissing, maar ook het ondersteunen van goede prenatale zorg en soms ook het aan het licht brengen van condities die kunnen leiden tot foetale

* In dit specifieke voorbeeld is de vraag overigens wel voor wie dat een betere uitkomst zou zijn. Is iemand met Downs syndroom beter af met een IQ van bijvoorbeeld 60 dan van 45? Is hij zich in het eerste geval niet beter (en pijnlijker) bewust van de eigen beperkingen en de gebrekkige maatschappelijke acceptatie? Ook als foetale therapie voor Downs syndroom het experimentele stadium zou ontgroeien, blijft de vraag of de te behalen verbetering van het IQ voldoende is om van een therapeutische interventie te mogen spreken in het belang van degene om wie het hier gaat, namelijk het toekomstige kind.

therapie. Bianchi spreekt in dit verband van *fetal personalised medicine*.^{*} In dat verband merkt zij op:

Historically, the goal of prenatal diagnosis has been to provide an informed choice to prospective parents. We are now at a point where that goal can and should be expanded to incorporate genetic, genomic and transcriptomic data to develop new approaches to fetal treatment.

Bianchi lijkt hier te zeggen dat het aanbieden van screening die mede is gericht op nieuwe preventieve en therapeutische opties direct in het verlengde ligt van de klassieke uitleg van het doel van prenatale screening: bevorderen van autonome reproductieve keuzes. Dat is echter verre van vanzelfsprekend. Zoals in hoofdstuk 3 is besproken, berust die doelstelling in belangrijke mate op de overweging dat zwangeren als het gaat om beslissingen over het wel of niet uitdragen van de zwangerschap een eigen keuze moeten kunnen maken. Iedere vorm van druk van de kant van professionals is daarbij uit den boze. De hier bedoelde nieuwe vormen van preventie en therapie passen eerder bij de eerder besproken tweede hoofdvorm van prenatale screening, waarvan het doel is een gezonde uitkomst van de zwangerschap voor moeder en kind. Het gaat dan niet om het mogelijk maken van reproductieve keuzes, maar om gezondheidswinst. Daarbij is het morele uitgangspunt dat zwangeren die de zwangerschap zullen uitdragen een *prima facie* verantwoordelijkheid hebben om schade bij het toekomstige kind te voorkomen, waarop hulpverleners hen zo nodig ook mogen aanspreken. De gangbare ethiek van niet-directieve reproductieve counseling is dan niet onverkort aan de orde.

Juist omdat die doelstellingen uiteenlopende implicaties hebben voor hoe de screening moet worden gepresenteerd en wat de aard van de counseling moet zijn, is het toenemend door elkaar lopen ervan een uitdaging voor een verantwoord aanbod van prenatale screening in de praktijk. Dat gold al voor het SEO, maar het gaat ook gelden voor NIPT: wat een uitzondering leek (SEO) wordt uiteindelijk de regel. 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 zoveel mogelijk gescheiden worden gepresenteerd. Dit om te voorkomen dat enerzijds directieve counseling plaatsvindt waar de autonome keuze van de zwangere vrouw voorop dient te staan, en anderzijds dat bewezen effectieve

* Deze term is ongelukkig, omdat daarin de boodschap gelezen kan worden dat de foetus als 'persoon' moet worden beschouwd.¹⁰ Met als mogelijke (moreel problematische) implicatie dat de belangen van de zwangere aan die van de foetus ondergeschikt zouden zijn. Wellicht is 'prenatal personalised medicine' daarom een betere aanduiding.

interventies in het belang van het toekomstige kind op voorhand als moreel vrijblijvend worden gepresenteerd.

Dit betekent dat de ethiek van prenatale screening op foetale afwijkingen en de ethiek van goede medische zorg voor de zwangere vrouw en het toekomstige kind niet langer gescheiden compartimenten kunnen blijven. Er zal een ethiek van *prenatal personalised medicine* moeten komen waarin recht gedaan wordt aan de samenhang, maar ook aan het onderscheid tussen de verschillende doelen van testen in de zwangerschap. Daarbij zal ook de juiste verhouding tussen de autonomie van de zwangere vrouw en (als zij besluit de zwangerschap uit te dragen) haar verantwoordelijkheid jegens het toekomstige kind moeten worden uitgewerkt en voor de praktijk betekenis gegeven. Welke invulling moet in dit verband worden gegeven aan het recht van het kind op een ‘open toekomst’ (zie paragraaf 6.3)? Ook de reikwijdte en het gewicht van het (morele) recht van de zwangere op niet-weten moeten nader worden bepaald in het licht van haar verantwoordelijkheid voor het toekomstige kind.¹⁵⁹ In verband met de mogelijkheid van foetale therapie moet worden gewaakt voor een overbelasting van de maternale verantwoordelijkheid, waarin de vrijheid en belangen van de zwangere vrouw volledig ondergeschikt gemaakt worden aan de (vermeende) belangen van het toekomstige kind bij een bepaalde test of interventie. Hier gaat het opnieuw om proportionaliteit: de aard en omvang van de te vermijden gezondheidsschade voor het toekomstige kind moet in verhouding staan tot de belasting en mogelijke risico’s voor de vrouw.¹⁵⁸

6.6 NIPT in de keten van preconceptiezorg tot hielprikscreening

Screening gericht op het verschaffen van zinvolle keuzemogelijkheden tijdens de zwangerschap is belangrijk, maar de nadruk daarop mag niet ten koste gaan van de aandacht voor en informatie over keuzemogelijkheden voorafgaand aan de zwangerschap. Hier valt om te beginnen te denken aan preconceptionele leefstijladvisering. Voor zover eventueel met NIPT te detecteren risico’s voor een goed verloop van de zwangerschap voorkomen kunnen worden door leefstijlverandering na preconceptioneel advies, is dat voor alle betrokkenen: de zwangere vrouw, het toekomstige kind en de hulpverlening, een betere uitkomst.¹⁶⁰ In de tweede plaats moet hier worden gedacht aan preconceptionele screening op dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen, zoals bijvoorbeeld CF, thalassemie of zeldzame stofwisselingsziekten. Als beide partners een (gezonde) drager zijn van zo’n aandoening hebben zij 25 procent kans op een kind met die ziekte. De meeste mensen weten niet van zichzelf dat ze drager zijn en daarom

komt de geboorte van een kind met zo'n aandoening meestal volkomen onverwacht.

In de hielprikscreening worden pasgeborenen opgespoord die een ernstige maar behandelbare aandoening van dit type hebben, zodat direct behandeling mogelijk is (vaak een dieet, maar soms ook medicatie) en gezondheidsschade kan worden voorkomen. Maar niet altijd lukt dat op tijd. Genoembrede NIPT zou ook deze aandoeningen tijdens de zwangerschap kunnen opsporen. Voor zover het gaat om ernstige niet-behandelbare aandoeningen zou dat voor de zwangere vrouw en haar partner een reden kunnen zijn om te besluiten tot zwangerschapsafbreking. Gaat het om wel behandelbare aandoeningen, dan zou opsporing tijdens de zwangerschap (dan uiteraard naast en in niet in plaats van screening van pasgeborenen op diezelfde aandoeningen via de hielprik) als voordeel kunnen hebben dat behandeling na de geboorte tijdig mogelijk is, of zelfs al tijdens de zwangerschap kan plaatsvinden. Niet ondenkbaar is echter dat sommige zwangeren of paren dan toch zullen willen kiezen voor zwangerschapsafbreking, om zo te voorkomen dat ze een kind krijgen wiens gezondheid afhankelijk is van een levenslang veeleisend dieet of een andere medische behandeling. Anderen zullen dat zelfs niet overwegen omdat het gaat om een gewenste zwangerschap en het kind bij adequate behandeling een verder normale gezondheid zal hebben. Hoewel het mogelijk maken van dergelijke reproductieve keuzes, althans waar het gaat om ernstige niet-behandelbare aandoeningen, spoort met het doel van prenatale screening op foetale aandoeningen, is het in dit geval veel beter om in te zetten op preconceptionele dragerschapsscreening. Daarmee kan al vóór de zwangerschap worden vastgesteld of man en vrouw beiden drager zijn van een autosomaal recessieve aandoening. Bij 1-2 procent van alle paren is dat het geval.¹⁶¹ Recent werd gemeld dat een test is ontwikkeld waarmee in een keer naar dragerschap op ruim vijfhonderd van dergelijke aandoeningen kan worden gekeken.¹⁶²

Het voordeel boven screening in de zwangerschap is dat preconceptionele screening de betrokkenen een breder spectrum aan keuzemogelijkheden biedt dan alleen de moeilijke keuze tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap, keuzes bovendien waar zij zonder tijdsdruk rustig over na kunnen denken. Een dragerpaar kan besluiten af te zien van het krijgen van kinderen, een kind te adopteren, een kind te verwekken met donorsperma, zwanger te worden via in vitro fertilisatie (IVF) en dan een embryo te selecteren dat de gezochte mutatie(s) niet heeft, zwanger te worden en te hopen op de 75 procent kans dat het kind gezond zal zijn, of zwanger te worden en dan via prenatale diagnostiek te kijken of de foetus is aangedaan, al dan niet gevolgd door abortus. Preconceptionele screening is logistiek complexer dan prenatale screening, omdat de doelgroep

minder gemakkelijk te bereiken valt. In het buitenland wordt dat soms als reden gezien om dragerschapsscreening op autosomaal recessieve ziekten tijdens de zwangerschap aan te bieden.¹⁶³ Maar als het werkelijk gaat om reproductieve keuzes, en niet om een zo hoog mogelijke opbrengst in termen van preventie door abortus*, verdient preconceptionele dragerschapsscreening verre de voorkeur.¹⁶⁴

Naar risico's die al voor de conceptie kunnen worden aangepakt hoeft in de zwangerschap niet meer te worden gezocht, en reproductieve beslissingen die al eerder zijn genomen hoeven niet meer te leiden tot moeilijke keuzes als de zwangerschap eenmaal een feit is. Wat deze overwegingen laten zien, is dat de hierboven besproken verbreding van prenatale screening tot *prenatal personalised medicine* in het bredere verband moet worden geplaatst van de hele reproductieve keten van preconceptiezorg tot hielprikscreening.

* Volgens Murray et al. is het doel van prenatale dragerschapsscreening: 'to reduce the birth prevalence of the disorder (...) by identifying carrier couples who can have prenatal diagnosis and selective termination of pregnancy'.¹¹

Conclusies en aanbevelingen

De introductie van NIPT als nieuwe testmogelijkheid moet worden beoordeeld tegen de achtergrond van de reeds aanvaarde screening op downsyndroom en andere foetale afwijkingen en het daarvoor geldende normatieve kader. Het doel van die screening is het verschaffen van reproductieve handelingsopties en niet het zo veel mogelijk voorkomen van de geboorte van kinderen met aandoeningen en handicaps.

Realistische scenario's

Voor de introductie van de nieuwe testmogelijkheid zijn realistische scenario's volgens de commissie vooralsnog: NIPT als eerste vervolgonderzoek of (op termijn) als alternatief voor de combinatietest. In beide scenario's blijft gelden dat een positieve (ongunstige) test nog geen zekerheid biedt over de aanwezigheid van een foetus met, bijvoorbeeld, downsyndroom. Hoewel de screening met NIPT voorlopig hoogstens tot op zekere hoogte veiliger en betrouwbaarder kan worden dan de huidige aanpak, vindt de commissie dat op zichzelf belangrijk genoeg: het betekent vooral dat de nadelen van de screening kleiner worden, waardoor het voor een grotere groep aantrekkelijker wordt er aan deel te nemen. Wel vindt de commissie het van belang bij de beoordeling van concrete voorstellen voor toepassing in het screeningsprogramma ook naar mogelijke nadelen te kijken, zoals het feit dat NIPT soms mislukt en dat dit bij sommige groepen deel-

neemsters, zoals vrouwen met een hoog lichaamsgewicht, vaker het geval zal zijn.

Oppassen voor routinisering

De tot nu toe in de literatuur over NIPT geformuleerde zorgen hebben vooral te maken met de keerzijde van een betere screeningsprocedure. Hoe eenvoudiger en veiliger de screening en hoe meer zwangeren deelnemen, hoe vanzelfsprekender het wordt om mee te doen. Zwangeren kunnen zich door hulpverleners en omgeving onder druk gezet voelen en hulpverleners zullen mogelijk minder geneigd zijn werk te maken van zorgvuldige informatie en counseling. Dat betekent paradoxaal genoeg dat de voordelen van betere screening ook nadelig kunnen uitpakken: minder informatie, minder keuze, meer zwangeren of paren die onvoorbereid voor lastige beslissingen komen te staan, meer zwangeren mogelijk ook die later spijt hebben van onvoldoende overwogen keuzes. Zo hoeft het niet te gaan, maar in de ogen van de commissie is het routiniseringsscenario realistisch genoeg om serieus genomen te worden. 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 ontwikkelingen in de screeningspraktijk voortdurend tegen het licht van de doelstelling moet worden gehouden. En dat zorgvuldige informatie en counseling niet minder belangrijk is naarmate de screening eenvoudiger, betrouwbaarder en veiliger wordt.

Als deelname als een vanzelfsprekendheid wordt gepresenteerd en zwangeren het gevoel krijgen dat ze zich moeten verantwoorden als ze zich niet willen laten testen, komt het doel van de screening onder druk te staan. Het wordt dan moeilijk om vol te houden dat het bij prenatale screening niet gaat om een eugenetisch programma van preventie door aangemoedigde abortus. Eerder heeft de Gezondheidsraad onderstreept dat er op dit punt maar een smalle lijn is tussen een aanvaardbaar en een moreel problematisch screeningsaanbod. De commissie vindt het dan ook des te meer van belang die grens te bewaken bij de introductie van NIPT als een in belangrijke opzichten betere screeningstest.

Vaststellen wat de scope moet zijn van prenatale screening

Dat de screening op chromosoomafwijkingen tot nu toe primair was gericht op downsyndroom (en sinds kort bovendien op trisomie 13 en 18), hoeft niet te betekenen dat dit zo zou moeten blijven als het mogelijk wordt om met NIPT ook op andere foetale afwijkingen te screenen. Een voor de hand liggend argument voor verbreding is dat in het vervolgonderzoek al lang naar een breder scala aan

chromosoomafwijkingen wordt gekeken dan waar de initiële screeningstest op is gericht en waarvoor de screening aan zwangeren wordt aangeboden. Indien NIPT gebruikt kan worden om tegen aanvaardbare kosten alle zwangeren een bredere test op chromosoomafwijkingen aan te bieden dan alleen op de huidige trisomieën, kan het bewerkstelligen van een (meer) gelijke toegang volgens de commissie een sterk argument zijn om dat te doen. Wel rijst meteen de vraag of daarbij wel of niet ook gekeken moet worden naar de relatief milde geslachtschromosomale aandoeningen.

Nu is aangetoond dat in het maternale plasma het gehele genoom van de foetus gesequenced en geanalyseerd kan worden (zij het vooralsnog tegen hoge kosten), wordt de vraag wat precies de scope van prenatale screening moet zijn nog veel lastiger. Ook hier is het zaak het doel van de screening en de voorwaarden van het normatieve kader in het oog te houden. De commissie wijst erop dat de gedachte dat ‘verschaffen van zinvolle handelingsopties’ wil zeggen dat de screening zo breed moet zijn als de technologische en economische mogelijkheden maar toestaan, in ieder geval niet houdbaar is. Wat wel en niet tot een verantwoord aanbod hoort en wie daarover moet beslissen is een belangrijk thema voor de nabije toekomst, dat vraagt om ethische en juridische reflectie, maatschappelijk debat en ondersteunend empirisch onderzoek. Belangrijke aspecten zijn volgens de commissie onder meer de relatie met (ernstige) gezondheidsproblemen, de haalbaarheid van geïnformeerde keuze door de zwangere vrouw en haar partner als essentiële voorwaarde voor genoombrede tests, en de vraag hoe behalve met de autonomie van de zwangere, ook rekening kan worden gehouden met het recht op een open toekomst van het toekomstige kind.

De commissie meent dat het onjuist zou zijn om te denken dat deze kwesties voorlopig niet aan de orde zijn, omdat NIPT als screeningstest vooralsnog een beperkte scope heeft. Er is een wereldwijde tendens om bij invasief vervolgonderzoek (na een afwijkende echo, of een positieve combinatietest) met inzet van microarrays zo breed mogelijk naar alle mogelijke afwijkingen te zoeken. Behalve als daar een duidelijke indicatie voor bestaat, komt dat neer op een opportunistische variant van genoombrede prenatale screening. Of er daarbij sprake is van een werkelijk geïnformeerde keuze, of het leidt tot zinvolle handelingsopties voor de betrokkenen en of het hun per saldo meer voor- dan nadelen te bieden heeft, is een open vraag.

Consensus nodig over aanpak vervolgonderzoek

In Nederland bestaan grote verschillen tussen de centra waar het gaat om de aanpak van het vervolgonderzoek (RAD, karyotypering, microarray of een keuze-

mogelijkheid) en de vraag welke bevindingen wel en niet aan zwangeren worden meegedeeld. Dit betekent dat zwangeren die in verschillende regio's aan de screening meedoen in het vervolgtraject met uiteenlopende keuzes en uitkomsten te maken kunnen krijgen. Die verschillen leiden tot ongelijke behandeling van deelnemers aan de landelijke screening en bij sommigen mogelijk tot onjuiste verwachtingen. Die verschillen roepen ook de vraag op wat een verantwoord vervolgaanbod (na de combinatietest of NIPT, maar ook na het SEO) zou moeten zijn, welke uitkomsten wel of niet worden meegedeeld, en hoe daarbij gestalte kan worden gegeven aan het recht op weten en niet-weten, inclusief het recht op niet-weten van het toekomstige kind. De commissie vindt het gewenst dat hierover in de praktijk consensus wordt bereikt.

Vernieuwing prenatale screening vraagt regie

De verwachting bestaat dat NIPT steeds vaker ook gebruikt zal worden voor screening op factoren die van belang zijn voor een goede prenatale en perinatale zorg, zoals nu al gebeurt met NIPT ter vaststelling van de RhD status. Voor de toekomst valt te denken aan biomarkers die voorspellend zijn voor zwangerschapscomplicaties en foetale ontwikkelingsstoornissen. Wanneer daar in de vroege zwangerschap naar gezocht wordt, krijgt screening met NIPT een gemengde doelstelling: zowel voor het opsporen van foetale afwijkingen, als voor het waarborgen van een goede uitkomst van de zwangerschap voor moeder en kind. Daarbij zal het naar verwachting steeds vaker ook kunnen gaan om bevindingen die medische behandeling van de foetus mogelijk maken. Dit betekent dat een en dezelfde test uitkomsten zal hebben die passen bij verschillende doelen van prenatale screening. Net als nu al het geval is bij het SEO, betekent dat een uitdaging voor de wijze waarop het aanbod moet worden gepresenteerd en voor de aard van de counseling en ondersteuning die zwangeren daarbij moet worden geboden. Net als bij het SEO bestaat het risico dat de vanzelfsprekendheid van de ene doelstelling het keuzekarakter van de andere aan het zicht onttrekt.

De commissie is van mening dat de mogelijkheden die NIPT naar verwachting zal scheppen voor een verbreding van prenatale screening tot *prenatal personalised medicine* niet ten koste mogen gaan van de verdere ontwikkeling van preconceptionezorg en preconceptionele screening. Het voordeel van die laatste benadering is dat daarmee ruimte wordt gemaakt voor reproductieve keuzes die aan de zwangerschap voorafgaan. Dat betekent een ruimer spectrum aan keuzemogelijkheden en voorkomt dat reproductieve keuzes moeten worden gemaakt onder tijdsdruk en in de emotioneel belaste situatie van de zwangerschap.

De geschetste ontwikkelingen (verbreding van de scope, samenloop van doelen) zullen grote gevolgen hebben voor de praktijk van de prenatale screening in de komende tien jaar. De commissie meent dat er behoefte is aan een regiefunctie om dat proces van transformatie naar *prenatal personalised medicine* tijdig en verantwoord te laten verlopen.

De commissie beveelt aan daarbij tevens kritisch te kijken naar de toekomstbestendigheid van het huidige normatieve kader, inclusief de rol van de WBO op dit terrein. In meer algemene zin is er volgens de commissie behoefte aan een kader dat in staat is recht te doen aan de verschillende doelen van *prenatal personalised medicine* en invulling te geven aan daarmee samenhangende verantwoordelijkheden. In verband met toenemende mogelijkheden van foetale therapie is reflectie nodig op de juiste verhouding tussen de autonomie van de zwangere vrouw en (als zij besluit de zwangerschap uit te dragen) haar verantwoordelijkheid jegens het toekomstige kind.

Literatuur

-
- 1 Smith K, Lowther G, Maher E, Hourihan T, Wilkinson T, Wolstenholme J. The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Study. Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party. *Prenat Diagn* 1999; 19(9): 817-826.
 - 2 Berg C van den, Van Opstal D, Polak-Knook J, Galjaard RJ. (Potential) false-negative diagnoses in chorionic villi and a review of the literature. *Prenat Diagn* 2006; 26(5): 401-408.
 - 3 Los FJ, van den Berg C, Wildschut HI, Brandenburg H, den Hollander NS, Schoonderwaldt EM e.a. The diagnostic performance of cytogenetic investigation in amniotic fluid cells and chorionic villi. *Prenat Diagn* 2001; 21(13): 1150-1158.
 - 4 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (NVOG). Indicaties voor prenatale diagnostiek. Richtlijn no. 28. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2000.
 - 5 Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005; 29(6): 401-404.
 - 6 Engels MA, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JM. Performance of first-trimester combined test for Down syndrome in different maternal age groups: reason for adjustments in screening policy? *Prenat Diagn* 2011; 31(13): 1241-1245.
 - 7 Poerrie N, Schielen PC, Koster MPH. Audit of self-reporting of pregnancy outcome: influence of detection rate of first trimester Down syndrome screening. *Prenat Screening Persp* 2011; 16(1): 20-1.
 - 8 Wortelboer EJ, Koster MP, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GH e.a. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn* 2009; 29(6): 588-592.
-

- 9 Gezondheidsraad. Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/11. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 10 Jong A de, Dondorp WJ, Krumeich A, Boonekamp J, van Lith JM, de Wert GM. The scope of prenatal diagnosis for women at increased risk for aneuploidies: views and preferences of professionals and potential users. *J Community Genet* 2013; 4(1): 125-135.
- 11 Boormans EM, Birnie E, Oepkes D, Galjaard RJ, Schuring-Blom GH, van Lith JM. Comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification and karyotyping in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2010; 115(2 Pt 1): 297-303.
- 12 Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, Rosenfeld JA, Crolla JA. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 2013; 1-5.
- 13 Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, Sessa M, Bono S, Spizzichino L e.a. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(7): 725-730.
- 14 Jong A de, Dondorp WJ, Macville MV, de Die-Smulders CE, van Lith JM, de Wert GM. Microarrays as a diagnostic tool in prenatal screening strategies: ethical reflection. *Hum Genet* 2013; Sep 28
- 15 Vetro A, Bouman K, Hastings R, McMullan DJ, Vermeesch JR, Miller K e.a. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: a special challenge. *Hum Mutat* 2012; 33(6): 923-929.
- 16 Lichtenbelt K. Introduction ; Aims and outline. In: Lichtenbelt K, editor. Opportunities and challenges in prenatal diagnosis Towards personalized fetal genetics. Utrecht: Thesis; 2013: 7-31.
- 17 Schielen PC. Quality control parameters of Dutch Down's syndrome screening laboratories 2010. Bilthoven: RIVM; 2012: Report 230083003/2012.
- 18 Ekelund CK, Petersen OB, Skibsted L, Kjaergaard S, Vogel I, Tabor A. First-trimester screening for trisomy 21 in Denmark: implications for detection and birth rates of trisomy 18 and trisomy 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(2): 140-144.
- 19 Bakker M, Birnie E, Pajkr E, Bilardo CM, Snijders RJ. Low uptake of the combined test in The Netherlands--which factors contribute? *Prenat Diagn* 2012; 32(13): 1305-1312.
- 20 Schendel R van, Kleinveld JH, Dondorp WJ, Pajkr E, Timmermans DRM, Holtkamp KCA e.a. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing (NIPT) and widening the scope of prenatal screening (submitted). 2013.
- 21 Lichtenbelt KD, Schuring-Blom GH, van der Burg N, Page-Christiaens GC, Knoers NV, Schielen PC e.a. Factors determining uptake of invasive testing following first-trimester combined testing. *Prenat Diagn* 2013; 33(4): 328-333.
- 22 Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PC, Page-Christiaens LC e.a. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000-2009. *Prenat Diagn* 2011; 31(8): 765-772.
- 23 Armengol L, Nevado J, Serra-Juhe C, Plaja A, Mediano C, Garcia-Santiago FA e.a. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet* 2012; 131(3): 513-523.
-

- 24 Fruhman G, Van den Veyver I. Applications of array comparative genomic hybridization in obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37(1): 71-85, Table.
- 25 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 1994: 1994/22. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 26 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/05. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 27 Leenen HJJ, Gevers JKM, Legemaate J. Handboek gezondheidsrecht. Deel I. Rechten van mensen in de gezondheidszorg. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2007.
- 28 Leenen HJJ, Dute JCJ, Kastelein WR. Handboek Gezondheidsrecht. Deel II. Gezondheidszorg en recht. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008.
- 29 Juth N, Munthe C. The Ethics of screening in Health Care and Medicine. Serving Society or Serving the Patient? Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2012.
- 30 Nell S, Wijngaarde CA, Pistorius LR, Slieker M, ter Heide H, Manten GT e.a. Fetal heart disease: severity, associated anomalies and parental decision. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(4): 235-240.
- 31 El CG van, Pieters T, Cornel M. Genetic screening and democracy: lessons from debating genetic screening criteria in the Netherlands. *J Community Genet* 2012; 3(2): 79-89.
- 32 Shapiro GK. Abortion law in Muslim-majority countries: an overview of the Islamic discourse with policy implications. *Health Policy Plan* 2013;
- 33 Evers R. Op het leven! Medische ethiek gezien vanuit joodse optiek. Kampen: Kok; 1997.
- 34 Parens E, Asch A. Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9(1): 40-47.
- 35 Reinders J. The Future of the Disabled in Liberal Society. Notre Dame, IN: University of Notre Dame Press; 2000.
- 36 Wert G de, de Wachter MAM. Mag ik uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Baarn: Ambo; 1990.
- 37 Hellemond R van, van Os E, Breuning M. Prenatale screening in het licht van zelfbeschikking. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 2012; 36: 463-474.
- 38 Clarke AJ. Prenatal screening. Paradigms and perspectives. In: Harper DS, Clark AJ, editors. *Genetics, Society and Clinical Practice*. Bios Scientific Publishers; 1997: 119-140.
- 39 Gevers JK. Wet op het bevolkingsonderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138(14): 729-731.
- 40 Maas PJ van der, Baan CA, Korfage IJ, Gevers JKM, Roscam Abbing HDC. Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek. Den Haag: ZorgOnderzoek Nederland; 2000: Reeks evaluatie regelgeving: deel 5.
- 41 Mackenbach JP. Screening: nieuwe mogelijkheden, nieuwe controversen?. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139(14): 734-739.
- 42 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7); de begrippen 'aanbod' en 'medische indicatie'. Den Haag: 2007: 2007/02WBO. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 43 Kort S de. Verkeerde routine. 20-weeken echo is zoektocht naar alle mogelijke afwijkingen geworden. *Medisch Contact* 2008; 63(13): 562-3.
-

- 44 Slagboom M. Echo. Prenataal onderzoek en keuzevrijheid. Amsterdam: Amstel Uitgevers; 2011.
- 45 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en
neuralebuisdefecten. 2007: 05. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 46 Verweij EJT, Oepkes D, Van den Akker ESA, de Boer MA, van Hellemond RE, Engberts DP. Déjà
vu? Discussie over de non-invasieve test (NIPT) voor Nederlandse zwangeren. *Ned Tijdschr Obstet
Gynaecol* 2013; 126(8): 382-7.
- 47 Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of
genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1(8493): 1287-1293.
- 48 Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal
diagnosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2)
- 49 Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y e.a. Pregnancy loss
rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1067-1072.
- 50 Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal
Diagn Ther* 2010; 27(1): 1-7.
- 51 Lo YM, Patel P, Wainscoat JS, Sampietro M, Gillmer MD, Fleming KA. Prenatal sex determination
by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet* 1989; 2(8676): 1363-1365.
- 52 Oosterwijk JC. Prenatal diagnosis on fetal cells from maternal blood: approaches and perspectives.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 82(2): 169-170.
- 53 Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW e.a. Presence of fetal DNA in
maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350(9076): 485-487.
- 54 Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in
maternal plasma. *Early Hum Dev* 2007; 83(9): 563-566.
- 55 Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, de Die-Smulders CE, Paulussen AD, Macville MV e.a.
Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of
diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4):
318-329.
- 56 Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from
maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64(1): 218-224.
- 57 Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of
fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011; 6(7): e21791.
- 58 Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC e.a. Non-invasive prenatal
assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity
study. *BMJ* 2011; 342: c7401.
- 59 Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and
challenges. *Nat Med* 2012; 18(7): 1041-1051.
- 60 Rijnders RJ, Christiaens GC, de HM, van der Schoot CE. Foetaal DNA in maternaal bloed. *Ned
Tijdschr Geneesk* 2004; 148(4): 170-174.
- 61 Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive
prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009; 15(1): 139-151.
-

- 62 Page-Christiaens GC, Bossers B, van der Schoot CE, de HM. Use of bi-allelic insertion/deletion polymorphisms as a positive control for fetal genotyping in maternal blood: first clinical experience. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1075: 123-129.
- 63 Schoot CE van der, Hahn S, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis and determination of fetal Rh status. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(2): 63-68.
- 64 Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306(6): 627-636.
- 65 Rijnders RJ, van der Schoot CE, Bossers B, de Vroede MA, Christiaens GC. Fetal sex determination from maternal plasma in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 374-378.
- 66 Gonzalez-Gonzalez MC, Trujillo MJ, Rodriguez de AM, Garcia-Hoyos M, Lorda-Sanchez I, az-Recasens J e.a. Huntington disease-affected fetus diagnosed from maternal plasma using QF-PCR. *Prenat Diagn* 2003; 23(3): 232-234.
- 67 Li Y, Page-Christiaens GC, Gille JJ, Holzgreve W, Hahn S. Non-invasive prenatal detection of achondroplasia in size-fractionated cell-free DNA by MALDI-TOF MS assay. *Prenat Diagn* 2007; 27(1): 11-17.
- 68 Amicucci P, Gennarelli M, Novelli G, Dallapiccola B. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clin Chem* 2000; 46(2): 301-302.
- 69 Lun FM, Tsui NB, Chan KC, Leung TY, Lau TK, Charoenkwan P e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(50): 19920-19925.
- 70 Meuwese-Jongejugd A, Jabaaij L, Abbink F. Reader 'Zwangerschapsimmunisatie. Veranderingen in het preventieprogramma'. Bilthoven: RIVM; 2011.
- 71 Gezondheidsraad. Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/04. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 72 Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(51): 20458-20463.
- 73 Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(42): 16266-16271.
- 74 Boon EM, Faas BH. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 563-568.
- 75 Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1): 15-33.
- 76 Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaidis KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(1): 26-32.
-

- 77 Benn PA. Prenatal technologies and the sex ratio. *Genet Med* 2013; Oct 31: doi:10.1038/gim.2013.174.
- 78 Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG e.a. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2013; 15(5): 395-398.
- 79 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynecologie (NVOG). Standpunt Non-invasieve prenatale test (1.0). <http://nvog-documenten.nl/>. geraadpleegd: 18-11-2013.
- 80 Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL). VKGN en VKGL standpunt over de Non-Invasieve Prenatale Test. <http://www.vkgl.nl/mededelingen.php>. geraadpleegd: 18-11-2013.
- 81 Brar H, Wang E, Struble C, Musci TJ, Norton ME. The fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma is not affected by a priori risk of fetal trisomy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(2): 143-145.
- 82 Henneman L, Bax CJ, Oepkes D, Lacmeijer AMA. Niet-invasieve prenatale testen in Nederland. *Tijdschr Verlosk* 2013; jul/aug: 34-6.
- 83 Morain S, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med* 2013; 369(6): 499-501.
- 84 Wright CF, Chitty LS. Cell-free fetal DNA and RNA in maternal blood: implications for safer antenatal testing. *BMJ* 2009; 339: b2451.
- 85 Langlois S, Brock JA, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J e.a. Current status in non-invasive prenatal detection of down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(2): 177-181.
- 86 Huffington Post. Lyerly A. I Found the 'Holy Grail' of Prenatal Testing. 15-10-2013.
- 87 Susman MR, Amor DJ, Muggli E, Jaques AM, Halliday J. Using population-based data to predict the impact of introducing noninvasive prenatal diagnosis for Down syndrome. *Genet Med* 2010; 12(5): 298-303.
- 88 Verweij EJ, de Boer MA, Oepkes D. Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: no paradigm shift, just better testing... and it is already here! *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(4): 484-485.
- 89 Verweij EJ, Oepkes D, de Boer MA. Changing attitudes towards termination of pregnancy for trisomy 21 with non-invasive prenatal trisomy testing: a population-based study in Dutch pregnant women. *Prenat Diagn* 2013; 33(4): 397-399.
- 90 Lau TK, Jiang FM, Stevenson RJ, Lo TK, Chan LW, Chan MK e.a. Secondary findings from non-invasive prenatal testing for common fetal aneuploidies by whole genome sequencing as a clinical service. *Prenat Diagn* 2013; 33(6): 602-608.
- 91 Korenromp MJ, Christiaens GC, van den BJ, Mulder EJ, Hunfeld JA, Bilardo CM e.a. Long-term psychological consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat Diagn* 2005; 25(3): 253-260.
- 92 Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000; 107(10): 1302-1305.
-

- 93 Deans Z, Newson AJ. Should non-invasiveness change informed consent procedures for prenatal diagnosis? *Health Care Anal* 2011; 19(2): 122-132.
- 94 Hall A. Ethical, legal and social issues arising from cell-free fetal DNA technologies. Appendix III to the report: Cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnosis. <http://www.phgfoundation.org.geraadpleegd:6-11-2013>.
- 95 Heuvel A van den, Chitty L, Dormandy E, Newson A, Deans Z, Attwood S e.a. Will the introduction of non-invasive prenatal diagnostic testing erode informed choices? An experimental study of health care professionals. *Patient Educ Couns* 2010; 78(1): 24-28.
- 96 Jong A de, Dondorp WJ, Frints SG, de Die-Smulders CE, de Wert GM. Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy: toward an integral ethical assessment. *Hum Reprod* 2011; 26(11): 2915-2917.
- 97 Allyse MA, Sayres LC, Havard M, King JS, Greely HT, Hudgins L e.a. Best ethical practices for clinicians and laboratories in the provision of noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn* 2013; 33(7): 656-661.
- 98 Nagel H, Knegt A, Kloosterman M, Wildschut H, Leschot N. Invasieve prenatale diagnostiek in Nederland, 1991-2000: aantallen ingrepen, indicaties en gevonden afwijkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(31): 1538-43.
- 99 Wert G de. Prenatale diagnostiek en selectieve abortus. Enkele ethische overwegingen. In: Ten Have HAMJ, editor. *Ethiek en recht in de gezondheidszorg*. Lochem: Tijdstroom; 1990.
- 100 Gezondheidsraad. *Advies inzake ethiek van de erfelijkheidsadvisering (Genetic Counseling)*. Den Haag: Gezondheidsraad; 1980: Publicatienr. 1980/10.
- 101 Benn P, Borrell A, Cuckle H, Dugoff L, Gross S, Johnson JA e.a. Prenatal Detection of Down Syndrome using Massively Parallel Sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011. *Prenat Diagn* 2012; 32(1): 1-2.
- 102 Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* 2010; 30(2): 93-102.
- 103 Pajkrt MC, Veersema D, Haak MC. Echo hoort in basispakket. *Med Contact* 2011; 66(21): 1313-6.
- 104 Deans Z, Newson AJ. Ethical considerations for choosing between possible models for using NIPD for aneuploidy detection. *J Med Ethics* 2012; 38(10): 614-618.
- 105 Guilmoto C. The sex ratio transition in asia. *Population and Development: Review* 2009; 35(3): 519-49.
- 106 Hvistendahl M. *Unnatural Selection: Choosing Boys Over Girls, and the Consequences of a World Full of Men*. New York: Public affairs; 2011.
- 107 WHO. *Preventing gender-biased sex selection*. Geneva: World Health Organization; 2011.
- 108 Madan K, Breuning MH. Impact of prenatal technologies on the sex ratio in India: an overview. *Genet Med* 2013; doi:10.1038/gim.2013.172.
- 109 Wert G de, Dondorp W. Preconception sex selection for non-medical and intermediate reasons: ethical reflections. *Facts, Vision & Views in ObGyn* 2010; 2(4): 80-90.
-

- 110 Balen F van. Attitudes towards sex selection in the Western world. *Prenat Diagn* 2006; 26(7): 614-618.
- 111 Dubuc S, Coleman D. An Increase in the Sex Ratio of Births to India-born Mothers in England and Wales: Evidence for Sex-Selective Abortion. *Pop Dev Rev* 2007; 33(2): 383-400.
- 112 Egan JF, Campbell WA, Chapman A, Shamshirsaz AA, Gurram P, Benn PA. Distortions of sex ratios at birth in the United States; evidence for prenatal gender selection. *Prenat Diagn* 2011; 31(6): 560-565.
- 113 BBC News. Abortion: Gender claims probed by Department of Health. <http://www.bbc.co.uk/news/health-17136213>. 23-2-2012.
- 114 Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B e.a. ESHRE Task Force on ethics and Law 20: sex selection for non-medical reasons. *Hum Reprod* 2013; 28(6): 1448-1454.
- 115 Parliamentary Assembly. Prenatal sex selection. Resolution No. 1829. <http://assembly.coe.int/Main.asp?link=/Documents/AdoptedText/ta11/ERES1829.htm>. geraadpleegd: 2-12-2013.
- 116 Gezondheidsraad. Geslachtskeuze om niet-medische redenen. Den Haag: Gezondheidsraad; 1995: publicatienr. 1995/11. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 117 Hahn S, Chitty LS. Noninvasive prenatal diagnosis: current practice and future perspectives. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(2): 146-151.
- 118 Tweede Kamer. Kamerstukken II 2003-2004, Aansluiting: 4049-50. SDU: Den Haag; 2004.
- 119 Consumer Genetics. The Baby Gender Test: Am I Having a Boy or a Girl? <http://www.tellmepinkorblue.com/>. geraadpleegd: 2-12-2013.
- 120 Consanguinitas. Prenatale vaderschapstest. <https://www.consanguinitas.nl/dna-testen/prenatale-vaderschapstest>. geraadpleegd: 2-12-2013.
- 121 Newson AJ. Ethical aspects arising from non-invasive fetal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(2): 103-108.
- 122 Jong A de, Dondorp WJ, de Die-Smulders CE, Frints SG, de Wert GM. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(3): 272-277.
- 123 Gezondheidsraad. Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning. Signalering ethiek en gezondheid. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid; 2010: publicatienr. 2010/15. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 124 Ryan M, Diack J, Watson V, Smith N. Rapid prenatal diagnostic testing for Down syndrome only or longer wait for full karyotype: the views of pregnant women. *Prenat Diagn* 2005; 25(13): 1206-1211.
- 125 Jong A de, Dondorp WJ, Timmermans DR, van Lith JM, de Wert GM. Rapid aneuploidy detection or karyotyping? Ethical reflection. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(10): 1020-1025.
- 126 ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110(6): 1459-1467.
- 127 Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): E994-1003.
-

- 128 Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, Wilson R, Janusz J. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8 Suppl 1: 151-159.
- 129 Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 8.
- 130 Mezei G, Papp C, Tóth-Pál E, Beke A, Papp Z. Factors influencing parental decision making in prenatal diagnosis of 16 sex chromosome aneuploidy. *Obstetrics Gynecology* 2004; 104(1): 94-101.
- 131 Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(2): 231-234.
- 132 Leschot N, Knegt L, Bijlsma E, Bilardo C. Onverwachte bevindingen bij prenatale diagnostiek. *Tijdschr Verlosk* 1998; 23: 258-263.
- 133 Zwieten M van. The target of testing. Dealing with 'unexpected' findings in prenatal diagnosis. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn; 2006.
- 134 Pieters J. Incidental findings of sex chromosome aneuploidies in routine prenatal diagnostic procedures. A qualitative study on the perspectives of parents and professionals [Proefschrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit; 2013.
- 135 Lau TK, Chan MK, Salome Lo PS, Chan HJ, Chan WK, Koo TJ e.a. Non-invasive prenatal screening 21 of fetal sex chromosomal abnormalities:perspective of pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(12): 2616-9.
- 136 Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM e.a. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010; 2(61): 61ra91.
- 137 Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE e.a. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med* 2012; 4(137): 137ra76.
- 138 McGillivray G, Rosenfield J, McKinlay Gardner R. Genetic counselling and ethical issues with chromosome microarray analysis in prenatal testing. *Prenat Diagn* 2012; 32(4): 389-395.
- 139 Gezondheidsraad. Foetale therapie. Update van de stand van de wetenschap. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/10. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 140 Wertz DC, Knoppers BM. Serious genetic disorders: can or should they be defined? *Am J Med Genet* 2002; 108(1): 29-35.
- 141 Cavaghan C. Defending the genetic supermarket. Law and ethics of selecting the next generation. London: Routledge; 2007.
- 142 Jong A de. Prenatal screening a la carte? Ethical reflection on the scope of testing for foetal anomalies [Proefschrift]. Maastricht: 2013.
- 143 Sunstein C, Thaler R. Libertarian Paternalism Is Not an Oxymoron. *University of Chicago law review* 2003; 70(May): 1159-62.
- 144 Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med* 2011; 13(6): 499-504.
- 145 Jong A de, Dondorp WJ, Frints SG, de Die-Smulders CE, de Wert GM. Advances in prenatal screening: the ethical dimension. *Nat Rev Genet* 2011; 12(9): 657-663.
-

- 146 Shuster E. Microarray genetic screening: a prenatal roadblock for life? *Lancet* 2007; 369(9560): 526-529.
- 147 Wert GMWR de. Ethiek in de voortplantingsgeneeskunde. In: Heineman MJ, editor. *Obstetrie en Gynaecologie*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2007: 21-60.
- 148 Vereniging Klinische Genetica Nederland. Richtlijn voorspellend DNA-onderzoek. Utrecht: VKGN; 2007.
- 149 European Society of Human genetics. Public and Professional Policy Committee of the European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 720-721.
- 150 Feinberg J. The child's right to an open future. In: Aiken W, LaFolette H, editors. *Whose Child? Children's Rights, Parental Authority and State Power*. Totowa, NJ: Littlefield, Adams & Co; 1980: 124-153.
- 151 Wert GMWR de. Met het oog op de toekomst. *Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek*. Amsterdam: Thela Thesis; 1999.
- 152 Gezondheidsraad. Erfelijkheid; Maatschappij en Wetenschap. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1989: 31/89.
- 153 Herlihy A, Halliday J, Mclachlan R, Cock M, Gillam L. Assessing the risks and benefits of diagnosing genetic conditions with variable phenotypes through population screening: Klinefelter syndrome as an example. *J Community Genet* 2010; 1(1): 41-6.
- 154 Allott D, Neumayr G. Eugenic abortion 2.0: A new blood test could zero out the disabled unborn in the 21st century. *American Spectator*, May 2013. <http://spectator.org>
- 155 Maron JL, Johnson KL, Slonim D, Lai CQ, Ramoni M, Alterovitz G e.a. Gene expression analysis in pregnant women and their infants identifies unique fetal biomarkers that circulate in maternal blood. *J Clin Invest* 2007; 117(10): 3007-3019.
- 156 Ravenswaaij R van, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, van Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen PC. First-trimester serum PAPP-A and fbeta-hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 50-57.
- 157 de Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, Beemer FA, Dorland L, van dB, I e.a. Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004; 364(9452): 2221-2222.
- 158 Gezondheidsraad. *Zorg voor het ongeboren kind. Signalering ethiek en gezondheid*. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid; 2009: publicatienr. 2009/01. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 159 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, de Wert G. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Hum Mutat* 2012; 33(6): 916-922.
- 160 Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/19. Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl>.
- 161 Ropers HH. On the future of genetic risk assessment. *J Community Genet* 2012; 3(3): 229-236.
-

- 162 Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. *PLoS Curr* 2012; 4(May 2): e4f9877ab8ffa9.
- 163 Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess* 1999; 3(8): 1-104.
- 164 Wert GM de, Dondorp WJ, Knoppers BM. Preconception care and genetic risk: ethical issues. *J Community Genet* 2012; 3(3): 221-228.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J. Gussekloo, *vicevoorzitter*
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - dr. E.A.M. Adang
gezondheidseconoom, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
 - dr. M. Boere-Boonekamp
arts Maatschappij en Gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics en public health genomics, VU medisch centrum Amsterdam
 - dr. W.J. Dondorp
ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
 - prof. mr. J.C.J. Dute
hoogleraar Gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
 - dr. C.H. van Gils
epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. I.M. van Langen
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen
-

- prof. dr. B.J.C. Middelkoop
hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
- mr. dr. M.C. Ploem
gezondheidsjurist, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout
hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- W.A. van Veen
arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
hoogleraar klinische epidemiologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- prof. dr. G.J. van der Wilt
hoogleraar Health Technology Assessment, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- drs. M.S. Prins, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. S.J.W. Kunst, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats

van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg

Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie

Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding

Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving

Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden

Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur

Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

