



**Forum  
& Biotechnologie  
& Genetica**

Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
tel 070 349 5139  
fax 070 349 5397  
info@forumbg.nl  
www.forumbg.nl

## **Signalement**

### ***Preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek***





# Inhoud

Samenvatting .....	3
1. Inleiding .....	4
1.1 Erfelijke aandoeningen; talrijk en bij elkaar niet zeldzaam .....	4
1.2 Next generation sequencing .....	5
1.3 Preconceptiezorg in Nederland .....	6
1.3.1 Dragerschapstest cystic fibrosis .....	7
1.3.2 Spreekuur Volendam .....	7
1.3.3 Preconceptionele voorlichting Erfocentrum en CvB .....	7
1.3.4 Standaard PCZ van het Nederlandse Huisartsengenootschap .....	7
1.3.5 Standpunt van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen .....	8
2. Ethische en maatschappelijke aspecten .....	9
2.1. Criteria voor het opnemen van preconceptioneel onderzoek op dragerschap in het bevolkingsonderzoek .....	9
2.2 Bezwaren tegen screening op dragerschap .....	10
2.2.1. Vrees voor discriminatie .....	11
2.2.2 Bezwaar tegen genselectie .....	11
2.2.3 Dragerschap eigen verantwoordelijkheid? .....	11
2.3 Doelmatigheid van preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek .....	11
3. Aanbevelingen .....	13
Referenties .....	14
Bijlage 1 Voorbeeld van een commerciële dragerschapstest .....	16

**Contactpersoon:** Dr PA Bolhuis, pabolhuis@kpnplanet.nl



## Samenvatting

De ziektelast ten gevolge van erfelijke aandoeningen onder pasgeborenen en kinderen is aanzienlijk, onder meer door vroegtijdig overlijden en ernstige cognitieve beperkingen. Technologische ontwikkelingen maken dat door DNA-onderzoek de kans op dergelijke aandoeningen in steeds meer gevallen al vóór een eventuele zwangerschap te bepalen is, waardoor voor aanstaande ouders reproductieve handelingsopties beschikbaar komen. Om hierin verantwoorde keuzes te maken, is goede voorlichting nodig.

Recent is er een snel toenemend aanbod van commerciële tests, in de regel via het internet. Veelal schort het daarbij aan goede informatie en bestaat daardoor de kans op onnodige onrust, onterechte geruststelling en op vervolgonderzoek in de reguliere zorg. Mede daarom is aandacht nodig voor de vraag hoe een aanbod voor dergelijk DNA-onderzoek (dragerschaponderzoek) wordt georganiseerd: blijft het voornamelijk in commerciële handen, zoals nu het geval is, of is het ook een taak voor de overheid ?

In dit signalement zijn de ziektelast, de mogelijkheden van het DNA-onderzoek, de huidige activiteiten op dit gebied en de problemen rond de voorlichting samengevat. Nagegaan is dat preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek voldoet aan door de Gezondheidsraad geformuleerde criteria voor bevolkingsonderzoek. Gezien de ernst van de betreffende kinderziekten wordt bepleit nader onderzoek te doen naar de mogelijkheden en knelpunten op dit terrein.



## 1. Inleiding

Het FBG-rapport Convergerende technologieën (1) wijst op de grote hoeveelheid informatie over het genoom die door next generation sequencing (NGS) is te verkrijgen en op mogelijke toepassingen van die kennis in de gezondheidszorg. In de huidige praktijk is NGS vooral van groot belang voor de diagnostiek van erfelijke aandoeningen. Het rapport noemt daarnaast de mogelijke toepassing van NGS op het ontwikkelen van therapieën, de neonatale screening, bevolkingsonderzoek van behandelbare aandoeningen bij volwassenen en preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek. In het bijzonder aan de twee laatste toepassingen kan NGS een belangrijke impuls geven. Ouders met een kinderwens kunnen zich eenvoudig op dragerschap van een groot aantal aandoeningen (waar ze zelf niet aan lijden) laten testen. Het aantal commerciële tests op dit gebied stijgt dan ook snel (onder andere via het internet aan te vragen), waarbij echter de kwaliteit en de voorlichting vaak tekort schieten. In dit signalement komt het preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek aan de orde; een rapportage over screening van behandelbare aandoeningen bij volwassenen is in voorbereiding.

Om de mogelijke omvang van onderzoek naar dragerschap in te schatten volgt onder 1.1 een overzicht van relevante erfelijke aandoeningen. De next generation sequencing is toegelicht onder 1.2, en de huidige initiatieven inzake de preconceptiezorg in Nederland onder 1.3.

Ethische en maatschappelijke vragen zijn besproken onder 2. Achtereenvolgens komen aan de orde de criteria voor bevolkingsonderzoek (2.1) en bezwaren tegen screening op dragerschap (2.2), met name vrees voor discriminatie (2.2.1), de veronderstelling van genselectie op populatieniveau (2.2.2), de opvatting dat onderzoek naar dragerschap onder de eigen verantwoordelijkheid valt (2.2.3), en de doelmatigheid (2.3). Onder 3 staan aanbevelingen om een verantwoord programma van screening op dragerschap te realiseren.

### 1.1 Erfelijke aandoeningen; talrijk en bij elkaar niet zeldzaam

Erfelijke aandoeningen zijn talrijk en vaak ernstig. Om een indruk te krijgen van de hoeveelheid aandoeningen, is de gerenommeerde databank Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) te raadplegen: per 2013 staan daar 3759 aandoeningen beschreven waarvan de moleculaire basis is opgehelderd (2). De precieze ziektelast is niet bekend, maar naar schatting zijn er meer dan 500 aandoeningen bij die al op de kinderleeftijd tot ernstige symptomen leiden (3,4). Het gaat daarbij vooral om autosomaal recessieve en X-chromosomale aandoeningen. Bij de eerste zijn beide ouders drager van dezelfde aandoening - zij zijn zelf niet ziek -, maar de kans op die ziekte bij een kind is 25%. Bij de tweede zijn meestal de moeders drager van een mutatie op het X-chromosoom - zij en haar dochters zijn in de regel zelf niet ziek -, maar voor een zoon is de kans op de betreffende ziekte 50%.

Van veel erfelijke aandoeningen die op de kinderleeftijd tot ernstige ziekte leiden is de geboorteprevalentie onderzocht. Zo komen erfelijke stoornissen van de ureumcyclus voor bij 12 op de 100.000 pasgeborenen. Van deze patiënten overlijdt ongeveer de helft kort na de geboorte, de anderen ondervinden in de regel ernstige neurologische schade (5). In Nederland zijn ook schattingen gemaakt voor onder andere de lysosomale stapelingsziekten, zoals de ziekte van Pompe, die op 14 per 100.000 levendgeborenen uitkomen (6). De ophoping van schadelijke stoffen als gevolg van niet goed werkende lysosomen leidt bij deze ziektes tot orgaanschade die in veel gevallen ook de hersenen treft. Voorts was de prevalentie per 100.000 geboortes minstens 19 voor cystic fibrosis, 22 voor sikkelcelziekte, en 14 voor een thalassemie (gegevens 2011, [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)). Ziektes door erfelijke deficiënties van de ademhalingsketen (essentieel voor de energievoorziening) komen voor bij meer dan 6 van de 100.000 kinderen, en nog eens zo veel bij volwassenen (totaal 13,1 per 100.000, ref. 7). Behalve deze deficiënties is er een groot aantal andere mitochondriale stoornissen (7). Vaak treedt daardoor spierzwakte op, maar ook een minder goed functioneren van



hersenen en andere organen. Voor peroxisomale enzymdeficiënties zoals het Zellwegersyndroom is de schatting 20 op de 100.000 pasgeborenen (8). Veel patiënten met deze aandoeningen overlijden vroegtijdig. Het geheel aan erfelijke ziekten is zeer divers en omvat bijvoorbeeld ook veel neurodegeneratieve aandoeningen zoals de neuronale ceroid lipofuscinoses. Sommige ziekten zijn min of meer lokaal, zoals de Volendamse ziektes (ref. 9, zie ook 1.3.2), of komen meer voor onder bepaalde bevolkingsgroepen, zoals de ziekte van Tay-Sachs bij mensen van Ashkenazi Joodse afkomst, maar de meeste ziekten komen wereldwijd voor (10).

In totaal lijdt naar schatting 0,25 tot 0,50 % van de pasgeborenen aan een ernstige recessieve ziekte (11), hetgeen impliceert dat bij 1 tot 2% van de (aanstaande) ouderparen het risico 25% bedraagt. Het is mogelijk dat risico nader te bepalen door DNA-onderzoek naar dragerschap. Zo is in de VS een commerciële test ontwikkeld die gebruik maakt van een kleine 1000 probes om mutaties voor ruim 100 aandoeningen te detecteren (12). Volgens de auteurs is deze 'universele test' kosteneffectief. Ook is met behulp van NGS een test ontwikkeld waarmee 7717 gebieden van 437 genen worden onderzocht op mutaties, om dragerschap op te sporen voor 448 recessieve, ernstige kinderziekten (3,4). Amerikaans onderzoek bij ruim 100 personen liet zien dat men gemiddeld drager was van 2,8 van die aandoeningen. Er is geen reden om aan te nemen dat dit aantal in Nederland lager ligt. Ook die onderzoekers vermelden dat toepassing van de test bijzonder kosteneffectief is, gezien de hoge kosten die behandeling met zich meebrengt (3). Dragerschaponderzoek draagt bij aan het verhogen van reproductieve autonomie en de verwachting is dat testen op dragerschap de door recessieve aandoeningen veroorzaakte ziektelast belangrijk kan verminderen. Het is echter de vraag of dat onderzoek slechts op commerciële basis dient te gebeuren (zie 2.1).

## 1.2 Next generation sequencing

Intensief onderzoek naar methodes om DNA-oligonucleotides te bepalen heeft apparatuur en chemicaliën opgeleverd met behulp waarvan sequenties in hoog tempo kunnen worden vastgelegd. Vernieuwingen zijn in de literatuur besproken onder de noemer next generation sequencing (NGS) (zie bijvoorbeeld ref. 11 en 13). Een groot aantal fragmenten wordt gelijktijdig geanalyseerd, de uitkomsten worden vergeleken en uit al die DNA-sequenties wordt een consensussequentie opgesteld (14). Vervolgens worden de verkregen data vergeleken met de grote hoeveelheid informatie die tegenwoordig over gen- en eiwitsequenties beschikbaar is. Die informatie is opgeslagen in onder meer specifieke databanken. Er zijn drie grote databanken die informatie over bekende en onbekende DNA- en mRNA-sequenties bevatten, van het National Center for Biotechnology Information (Nucleotide Database en Genbank), van het European Bioinformatics Institute (de EMBL Nucleotide Sequence Database en Ensembl), en van de DNA Databank of Japan. De banken werken samen in de International Nucleotide Sequence Database Collaboration ([www.insdc.org](http://www.insdc.org)). Eerdere resultaten met betrekking tot erfelijke ziekten gaan in verreweg de meeste gevallen over de coderende sequenties en de splice sites in het genoom, die de eiwitsamenstelling vastleggen, en aangeduid worden als het exoom.

NGS maakt veel analyses mogelijk die tot voor kort technisch onmogelijk of te duur waren. Onder meer het National Health Genomics Research Institute (NHGRI) in de VS subsidieert dergelijk onderzoek. Volgens het NHGRI is de prijs per megabase gedaald van 700\$ in 2007 naar 0,06\$ in 2013, zodat het hele genoom nu voor 5700\$ te bepalen is (15). Veel experts verwachten dat 1000\$ per genoom op korte termijn kan worden gerealiseerd. Commerciële apparaten zoals van Illumina, Roche Diagnostics (454) en Life Technologies (SOLiD), maken nu al whole genome sequencing mogelijk tegen sterk gereduceerde kosten. Door PacBio is een systeem ontwikkeld waarmee de sequenties bepaald kunnen worden zonder voorafgaande amplificatie (door PCR), en dat lange DNA-fragmenten kan analyseren (16). Ondertussen zijn ook al veel resultaten gepubliceerd. Zo heeft een consortium van onderzoekers recent de gegevens van 1000 menselijke genomen vrijgegeven (het 1000



Genomes project, ref.17). Andere toepassingen zijn de bepaling van bacteriële genomen, bijvoorbeeld in het darmstelsel of de mondholte, en de samenstelling van het DNA in tumoren, bruikbaar voor het optimaliseren van therapie. Gegevens over mutaties zijn - behalve in OMIM- te vinden in diverse algemene databanken zoals de Human Gene Mutation Database (Cardiff), [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk), en de databank van de Utah university, [www.arup.utah.edu/database/index.php](http://www.arup.utah.edu/database/index.php). Specifiek zijn bijvoorbeeld de Fanconi databank van de Rockefeller university, [www.rockefeller.edu/fanconi](http://www.rockefeller.edu/fanconi), de mutatiebank voor neuronale ceroid lipofuscinoses te Londen, [www.ucl.ac.uk/ncl/mutation.shtml](http://www.ucl.ac.uk/ncl/mutation.shtml), In cacheVergelijkbaaren de in Nederland onderhouden databanken voor de ziekte van Pompe, [www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl), en de X-gebonden adrenoleukodystrofie, [www.x-ald.nl](http://www.x-ald.nl). De klinische-genetische centra hebben in-house databases (exoom en SNPs). Voorts is het GO-NL project in ontwikkeling, waarin het genoom (de genomen) van Nederland worden bepaald. Het spreekt voor zich dat internationale informatievoorziening over mutaties en de daarbij behorende fenotypes van groot belang is voor het interpreteren van nieuwe (patiënt)gegevens. Belangrijk zijn in dit verband de initiatieven van HUGO, [www.hugo-international.org](http://www.hugo-international.org), en het Human Variome Project, [www.humanvariomeproject.org](http://www.humanvariomeproject.org), dat streeft naar o.a. een 'high quality, complete and accredited gene/disease specific databases for at least 3000 genes' in 2016.

### 1.3 Preconceptiezorg in Nederland

Diverse instellingen en organisaties hebben in ons land aandacht gevraagd voor de preconceptiezorg. De Gezondheidsraad heeft in 2007 een advies gepubliceerd waarin de voordelen van preconceptiezorg staan opgesomd en het belang van goede voorlichting is benadrukt (18). Ook de Stichting Preconceptiezorg Nederland vraagt aandacht voor maatregelen die rond de conceptie wenselijk zijn in verband met de gezondheid van moeder en kind ([www.preconceptiezorg.nl](http://www.preconceptiezorg.nl)). Het betreft onder meer foliumzuurgebruik, stoppen met roken en alcoholgebruik, het aanpassen van eventuele medicatie en aandacht voor chronische ziekten. In verband met de mogelijkheid van een erfelijke aandoening wordt de familieanamnese genoemd. Die anamnese heeft voor autosomaal recessieve aandoeningen echter een beperkte reikwijdte omdat in veel gevallen een patiënt met een erfelijke aandoening de eerste is in de familie. De Gezondheidsraad beveelt in haar advies aan om, naast het afnemen van de familieanamnese, de haalbaarheid en effectiviteit van preconceptionele screening op hemoglobinoopathiën en cystic fibrosis in een grote pilot te onderzoeken. Gezien de mogelijke voordelen is moeilijk in te zien waarom deze adviezen niet zijn opgevolgd (19, 20). Het RIVM noemt in het recente rapport Public Health Genomics het screenen van paren met een kinderwens op dragerschap van erfelijke aandoeningen, een veelbelovende toekomstige toepassing van genomics (20). Op relatief kleine schaal zijn enkele projecten gestart waarin preconceptioneel erfelijkheidsadvies wordt gegeven. Het VUmc biedt sinds 2010 genetische screening op dragerschap van cystic fibrosis aan, en het AMC heeft in 2012 een spreekuur geopend voor bepaalde erfelijke aandoeningen die relatief vaak voorkomen in Volendam. Het Erfocentrum en het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM geven voorlichting over preconceptiezorg ([www.zwangerwijzer.nl](http://www.zwangerwijzer.nl) en [www.strakswangerworden.nl](http://www.strakswangerworden.nl)). Voorts heeft het Nederlandse Huisartsengenootschap een Standaard Preconceptiezorg opgesteld ([www.nhg.org/standaarden/samenvatting/preconceptiezorg](http://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/preconceptiezorg)) en heeft de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen een standpunt ten aanzien van de preconceptiezorg gepubliceerd. met aanbevelingen, onder andere om als preconceptionele genetische screening wordt ingevoerd, dat op het spreekuur van de verloskundigen te behandelen. Zie ([http://www.knov.nl/docs/uploads/Standpunt\\_preconceptiezorg\\_zonder\\_witte\\_paginas.pdf](http://www.knov.nl/docs/uploads/Standpunt_preconceptiezorg_zonder_witte_paginas.pdf)).



### 1.3.1 Dragerschapstest cystic fibrosis

Het VU medisch centrum biedt vanuit de afdeling klinische genetica aan paren met een kinderwens bij wie cystic fibrosis (CF) niet eerder in de familie voorkwam, genetische screening op dragerschap aan ([www.vumc.nl/cftest](http://www.vumc.nl/cftest)). De dragerschapstest kost 150 euro per paar, hetgeen afhankelijk van de ziektekostenverzekeraar al dan niet vergoed wordt (als de aandoening in de familie voorkomt, is er een indicatie voor erfelijkheidsadvies en worden paren naar een klinisch genetisch centrum verwezen voor counseling; de kosten komen dan niet voor rekening van de adviesvrager). De website geeft informatie over de ziekte, dragerschap en de kans op een kind met CF, de test zelf en de mogelijkheden die er zijn voor dragerparen. Maart 2013 is de test door enige tientallen aangevraagd; er is nog geen dragerpaar gevonden (Dr. L. Henneman, persoonlijke mededeling).

### 1.3.2 Spreekuur Volendam

De afdeling klinische genetica van het AMC is een spreekuur gestart in Volendam vanwege het relatief vaak voorkomen van pontocerebellaire hypoplasie, osteogenesis imperfecta, rhizomele chondrodysplasia punctata en foetale akinesie. Paren met kinderwens kunnen zich laten onderzoeken op dragerschap van deze ernstige kinderziekten (NRC, september 2012). Uit de verslaggeving in de pers blijkt dat er makkelijk misverstanden kunnen ontstaan, zo meldt de Volkskrant (19-10-12) dat 'Door dit erfelijkheidsonderzoek zou de Volendamse ziekte helemaal uitgeroeid kunnen worden', zie 2.2.2.

Uitgangspunten voor het spreekuur zijn de beschikbaarheid van handelingsopties, de vrije keuze voor aanstaande ouders, en de mogelijkheid goede testen uit te voeren. Het draagvlak voor een kinderwensspreekuur blijkt groot, en ook onderzoek elders bevestigt de positieve houding van de ouders. Het spreekuur geniet ruime bekendheid, vooral door persberichten. Ruim 60 personen zijn in Volendam onderzocht, waaronder 19 dragers en 1 dragerpaar met eenzelfde mutatie (Dr. M. van Maarle, AMC, presentatie FBG, 14 februari 2013).

### 1.3.3 Preconceptionele voorlichting Erfocentrum en CvB

Het Erfocentrum en het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM hebben in samenwerking met de Werkgroep preconceptiezorg een folder ontwikkeld met de titel 'Kinderen krijgen? Een goede start begint voor de zwangerschap'. De folder vermeldt:

*Van elke 100 kinderen worden er gemiddeld 2 tot 3 geboren met een aangeboren ziekte. Uw kind heeft meer kans op een aangeboren ziekte in de volgende gevallen:*

- *Als er in de familie van u of uw partner een erfelijke of aangeboren ziekte voorkomt.*
- *Als de ouders familie van elkaar zijn, bijvoorbeeld neef en nicht.*
- *Als de ouders of voorouders uit een gebied komen waar erfelijke bloedarmoede vaker voorkomt.*

In deze tekst komen zowel het algemene risico als verhoogde kansen aan de orde, hetgeen er echter toe kan leiden dat slechts de verhoogde kans aandacht krijgt. Het Erfocentrum heeft ook een folder en een website ontwikkeld over de risico's van neef/nichthuwelijken, die specifiek gericht is op Turkse en Marokkaanse Nederlanders ([www.erfelijkheid.nl/familiehuwelijken](http://www.erfelijkheid.nl/familiehuwelijken)).

Het Erfocentrum besteedt via haar website en andere activiteiten aandacht aan de rol die erfelijkheid speelt bij ziekte en gezondheid en richt zich daarbij op zowel het algemene publiek als de (zorg)professionals. Verruiming van de bewustwording op dit gebied lijkt een randvoorwaarde voor draagvlak voor een dragerschapsscreening.

### 1.3.4 Standaard PCZ van het Nederlandse Huisartsengenootschap

In de Standaard Preconceptiezorg van het NHG is het gemiddelde risico op een aangeboren aandoening vermeld ([www.nhg.org/standaarden/samenvatting/preconceptiezorg](http://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/preconceptiezorg)) en is gewezen op de verhoging van dat risico bij consanguïne relaties (zoals tussen neef en nicht,



zie ook [www.huisartsengenetica.nl](http://www.huisartsengenetica.nl)). Van de erfelijke aandoeningen zijn de hemoglobinopathieën, cystic fibrosis en phenylketonurie (in verband met voeding tijdens de zwangerschap) genoemd als aandachtspunten voor de advisering van paren met kinderwens.

### **1.3.5 Standpunt van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen**

In 2005 heeft de KNOV haar standpunt ten aanzien van de preconceptiezorg gepubliceerd. Het omvat aanbevelingen voor het preconceptiesprekuren van de verloskundigen, onder andere om als preconceptionele genetische screening wordt ingevoerd, dat onderwerp met de a.s. zwangeren te bespreken. Zie:  
([http://www.knov.nl/docs/uploads/Standpunt\\_preconceptiezorg\\_zonder\\_witte\\_paginas.pdf](http://www.knov.nl/docs/uploads/Standpunt_preconceptiezorg_zonder_witte_paginas.pdf)).





## 2. Ethische en maatschappelijke aspecten

### 2.1. Criteria voor het opnemen van preconceptioneel onderzoek op dragerschap in het bevolkingsonderzoek

Een groot voordeel van NGS is dat op relatief eenvoudige wijze op een grote reeks erfelijke aandoeningen kan worden getest. Voorafgaand aan de zwangerschap is daardoor de kans op die aandoeningen te bepalen. Voor een verantwoorde toepassing zijn echter zeker nog wel vragen te beantwoorden. Allereerst of het verantwoord en toelaatbaar is om dergelijk onderzoek op grote schaal aan te bieden, waartoe het dient te voldoen aan de criteria voor bevolkingsonderzoek. Het FBG acht toetsing aan die criteria belangrijk, ook als voor het aanbieden en uitvoeren van dragerschapsscreening geen vergunning vereist is op basis van de Wet op het bevolkingsonderzoek. De Gezondheidsraad noemt, voortbouwend op Wilson en Jungner (22), de volgende criteria (23):

1. *Screening moet gericht zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem.*

Gezien de ziektelast van ernstige erfelijke aandoeningen die zich op de kinderleeftijd manifesteren betreft de preconceptionele screening op dragerschap inderdaad een belangrijk gezondheidsprobleem. In de VS zouden Mendeliaans overervende aandoeningen verantwoordelijk zijn voor 20% van de kindersterfte en 10% van de pediatrische ziekenhuisopnames (3). Een belangrijk deel van die aandoeningen is preconceptioneel te onderzoeken op dragerschap.

2. *Het moet vaststaan dat vroege opsporing bij de doelgroep kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast (of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten).*

Aan ouders met kindervens geeft de opsporing van dragerschap de mogelijkheid reproductieve keuzes te maken. Eén daarvan is de minder algemeen bekende mogelijkheid van preïmplantatie genetische diagnostiek (na in vitro fertilisatie).

3. *De voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen van de screening (voor henzelf of voor anderen).*

Als nadeel van de screening is wel eens genoemd dat het recht op niet-weten in het geding is (9). Informatie over risico's is inderdaad niet te combineren met onwetendheid ten aanzien van die risico's. Gezien de ernst van de betreffende aandoeningen lijkt het belang van de geïnformeerde keuze te prevaleren boven het niet-weten. Overigens zijn er weinig ouders die niet weten dat een aanstaand kind een gebrek of ziekte kan hebben.

4. *De screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd.*

Wetenschappelijke onderbouwing is nodig om te bepalen welke aandoeningen in aanmerking komen voor preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek (gegevens over het ziektebeloop en de relatie tussen genotype en fenotype). De kwaliteit van de screening betreft niet slechts goede testmethodes, maar ook de informatie over de keuzes die aanstaande ouders kunnen maken. Ook is voor de kwaliteit belangrijk dat de betrokken beroepsgroepen goed geïnformeerd zijn over de aard en mogelijke implicaties van de screening.



5. *Deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze.*

Het spreekt voor zich dat de keuze vrijwillig is. Voor het verstrekken van informatie geldt dat er een getrappt informatiesysteem moet zijn waarin eerst de betekenis van dragerschap helder uiteengezet is, daarna uitleg gegeven over de beschikbare opties voor dragers, en waarin vervolgens verwijzingen zijn opgenomen over individuele aandoeningen (gezien het grote aantal kan het informed consent niet anders dan een generiek consent zijn (23)). De informatie dient vooraf inzicht te geven in de mogelijke implicaties, en niet pas nadat dragerschap (voor een bepaalde aandoening bij beide ouders) is vastgesteld.

6. *Aanbod en uitvoering moet in overeenstemming zijn met patiëntenrechten.*

Ook hiervoor geldt dat de te geven informatie helder moet zijn. Voor het recht op niet-weten zie hiervoor onder criterium 3. Onderzoek onder ouders en patiënten wijst erop dat er draagvlak is voor screening op dragerschap (24,25).

7. *Met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.*

Volgens diverse onderzoekers is screening op dragerschap kosteneffectief (3, 4). Het ontbreekt aan de gegevens die nodig zijn voor een precieze berekening, maar -zoals toegelicht onder 2.3- er zijn inderdaad aanzienlijke besparingen mogelijk. De rechtvaardigheid kan in het gedrang komen als de mogelijkheid om dragerschap te bepalen voorbehouden blijft aan een kleine groep goed geïnformeerde ouders met voldoende middelen om de tests commercieel uit te laten voeren.

Aanbod van preconceptioneel onderzoek op dragerschap lijkt derhalve te voldoen aan de door de Gezondheidsraad genoemde criteria. Of het commerciële aanbod aan bovengenoemde criteria voldoet is de vraag (26,27). Een voorbeeld van een commerciële test (Universal Genetic Test, [www.counsyl.com](http://www.counsyl.com)) is te vinden in bijlage 1. Hoewel die test een groot aantal ziektes betreft, is de aanduiding 'universal' misleidend omdat er meer aandoeningen zijn dan er worden getest en omdat de mogelijkheid blijft bestaan dat toch een aandoening optreedt waarvoor getest is, bijvoorbeeld door een de novo mutatie. Soms is de klinische relevantie van het onderzochte dragerschap onduidelijk. Een andere commerciële aanbieder vermeldt 50 ziektes waarvan dragerschap onderzocht wordt voor 99\$, maar waarbij in veel gevallen slechts één of enkele mutaties worden bekeken (23andMe, [www.23andme.com](http://www.23andme.com)). De voorlichting over mogelijke implicaties is summier. Individuele aanvragers van dergelijk onderzoek zullen in veel gevallen de mededeling ontvangen dat zij drager zijn van één of meer aandoeningen (3). De verontrusting zal aanvragers uit Nederland -analoog aan het vervolg op total body scans- ertoe leiden zich bij de reguliere zorg vervoegen. Vervolgonderzoek kan dan aanzienlijke extra kosten veroorzaken. Het aantal vervolgonderzoeken is veel lager als de aanvragen door een a.s. ouderpaar gezamenlijk worden gedaan. Op grond van de bezwaren tegen commercieel onderzoek lijkt een screening die -zoals diverse andere in Nederland- vanuit het Centrum voor Bevolkingsonderzoek wordt geregeld, dan ook de voorkeur te verdienen.

## **2.2 Bezwaren tegen screening op dragerschap**

Bezwaren tegen screening op dragerschap kunnen voortkomen uit vrees voor mogelijke discriminatie van patiënten en uit de veronderstelling dat er eugenetische doelen worden nagestreefd. Ook kan tegen screening worden ingebracht dat het voorbijgaat aan de eigen verantwoordelijkheid van de burger, in dit geval de aanstaande ouders.



### **2.2.1. Vrees voor discriminatie**

De Gezondheidsraad heeft het bezwaar van mogelijke discriminatie besproken in haar adviezen over prenatale screening (28) en preimplantatie genetische diagnostiek (29). Bezorgdheid over een eventuele vermindering van de zorg voor erfelijk zieken met als argument dat er screeningsmogelijkheden bestonden is volgens de raad allerm minst een logische consequentie. Ook is in de praktijk die vermindering niet opgetreden na de invoering van invasieve prenatale diagnostiek. De raad vindt wel van belang dat gewaakt blijft worden voor handhaving van goede zorg.

Voorts wijst de raad het standpunt af dat de genoemde procedures zouden getuigen van gebrek aan respect voor mensen met een handicap of zouden impliceren dat personen met bepaalde ziektes en/of handicaps ongewenst zijn. Een ziekte onwenselijk vinden houdt immers niet in dat de getroffen personen niet gerespecteerd worden. Ongewenst zijn de gevolgen van de gezondheidsproblemen voor een kind en het gezin.

### **2.2.2 Bezwaar tegen genselectie**

Een ander bezwaar tegen screening op dragerschap is de veronderstelling dat het om eugenetica gaat. Door selectie van genen zou verbetering van het 'ras' worden nagestreefd. De opmerking dat de Volendamse ziekte 'uitgeroeid' zou kunnen worden (1.3.2), kan abusievelijk tot die gedachte leiden. Behalve dat de intentie van preconceptionele erfelijkheidsadvisering anders is - namelijk de a.s. ouders handelingsopties geven - , leidt de procedure ook niet tot verandering in de samenstelling van de genen op populatieniveau. Het aantal patiënten is immers veel kleiner dan het aantal dragers (als een recessieve aandoening bijvoorbeeld bij 1 op de 40 000 pasgeborenen voorkomt, zijn er 400 dragers onder die pasgeborenen). Ook feitelijk is er dus geen aanleiding om van eugenetica te spreken.

### **2.2.3 Dragerschap eigen verantwoordelijkheid?**

Terwijl de onder 2.2.1 en 2.2.2 genoemde bezwaren zowel tegen individueel als collectief onderzoek kunnen worden geopperd, kan specifiek tegen het laatste worden ingebracht dat het individu zelf verantwoordelijk is voor eventueel te verrichten onderzoek. Het aanbieden van dragerschapsonderzoek zou aan die eigen verantwoordelijkheid voorbijgaan. Dergelijke opvattingen lijden aan twee manco's. Ten eerste is voorondersteld dat het individu goed op de hoogte is van de bestaande problemen en mogelijkheden, hetgeen in de regel noch voor de betreffende ziektelast noch voor het DNA-onderzoek het geval is. Ten tweede kunnen de kosten van individueel DNA-onderzoek voor sommigen een belemmering zijn. Daarbij zij aangetekend dat het commerciële aanbod kan leiden tot onnodige kosten in de reguliere zorg. Met bijvoorbeeld de in bijlage 1 genoemde test zal vrijwel iedereen drager blijken te zijn van één of meer aandoeningen. Aan betrokkenen die zich vervolgens bij de dokter melden voor nader onderzoek, zal uitgelegd moeten worden dat informatie over handelingsopties slechts relevant is in het geval dat beide wensouders drager voor een bepaalde aandoening zijn. Het 'nemen van de eigen verantwoordelijkheid' is dus in de praktijk nauwelijks mogelijk, leidt tot ongelijkheid en waarschijnlijk tot extra kosten in de reguliere zorg.

## **2.3 Doelmatigheid van preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek**

Onderzoek naar doelmatigheid of kosteneffectiviteit houdt in dat de baten en kosten van twee interventies (eventueel van wel of geen interventie) worden vergeleken. Het betreft niet alleen de gezondheidszorg zelf, maar ook de baten en kosten daarbuiten, bijvoorbeeld door arbeidsverzuim als gevolg van ziekte. Voor commerciële aanbieders zal het er in de regel om gaan dat de materiële baten de kosten overstijgen. Voor de publieke gezondheidszorg ligt dat anders: primair doel is de verbetering in de zorg, in geval van preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek het beschikbaar komen van reproductieve handelingsopties. Wel vergt de inzet van middelen verantwoording in termen van kosteneffectiviteit.



De afweging van de materiële kosten en baten van preconceptioneel onderzoek is complex. Het gaat immers om veel uiteenlopende aandoeningen met sterk verschillende kosten. In sommige gevallen komen kinderen vroeg te overlijden, zoals bij spinale spieratrofie type 1 (geboorteprevalentie 1 op de 10 000, ref. 30), maar ook bij 4% van de pasgeborenen met MACD-deficiëntie waarbij de uitslag van de hielprik te laat komt (31). In andere gevallen zullen zij levenslang aangewezen zijn op intensieve zorg, vooral door mentale retardatie hetgeen onder andere bij veel stofwisselingsziekten voorkomt (32). Ook de kosten van behandeling variëren sterk. Zo kan de prijs van enzymtherapie per patiënt 200.000 euro of meer per jaar zijn. Anderzijds is er voor veel patiënten geen behandeling beschikbaar. De kosten die buiten de gezondheidszorg ontstaan zijn eveneens variabel en hangen sterk af van de hoeveelheid tijd en geld die de zorg voor de zieke met zich meebrengt. Een complicerende factor is dat het aanbod van commercieel onderzoek ook tot kostenstijgingen in de reguliere zorg leidt. Bijvoorbeeld omdat iemand die als testuitslag krijgt dat hij of zij drager is van één of meer mutaties, zich voor vervolgonderzoek in het reguliere circuit meldt. Een volledige doelmatigheidsanalyse vergt dan ook veel meer gegevens dan er momenteel beschikbaar zijn.

Preconceptionele screening op erfelijke kinderziekten zou doelmatig zijn als de besparing op de kosten (de gemiddelde behandelingskosten gedurende het leven van een patiënt maal het aantal patiënten) hoger uitvalt dan de kosten van de screening. Op basis van de schatting onder 1.1 dat 1 op de 200 à 400 pasgeborenen aan een ernstige recessieve ziekte lijdt (9), zou dat 1 op de 50 à 100 ouderparen betreffen. Zijn de kosten van de screening voor een ouderpaar bijvoorbeeld 500 euro, dan is dat per gedetecteerd dragerpaar 200.000 à 400.000 euro. Kiest dat dragerpaar ervoor om geen kind met de erfelijke ziekte te krijgen, dan ligt de grens voor kosteneffectiviteit op 200.000 à 400.000 euro aan behandelings- en overige kosten gedurende het leven van een patiënt. Het is dan ook aannemelijk dat screening kosteneffectief is en mogelijk kostenbesparend.



### 3. Aanbevelingen

Het FBG signaleert dat door NGS de mogelijkheid voor preconceptioneel erfelijkheidsonderzoek aanzienlijk verruimd is en mogelijk uit te breiden tot een scala van relevante aandoeningen. Dat onderzoek betreft kinderziektes die onder meer tot vroegtijdig overlijden en ernstige cognitieve beperking leiden.

Een pilotstudie naar screening op dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen zoals bepleit door de Gezondheidsraad (18) is dan ook van groot belang, maar met een veel ruimer bereik dan de indertijd door de raad genoemde hemoglobinopathieën en cystic fibrosis. In theorie zou een belangrijk deel van de in bijlage 1 opgenomen aandoeningen daarvoor in aanmerking komen. Een pilot kan inzicht geven in de aantallen dragers, de precisie van de NGS, en de overwegingen van a.s. ouders ten aanzien van de keuzemogelijkheden.

Gezien de ziektelast van veel van die aandoeningen verdient het overweging om, bij een positief resultaat van een pilotstudie, screening op dragerschap via het Centrum voor Bevolkingsonderzoek aan te bieden, ook al om wildgroei van commercieel aanbod voor te zijn.

Het spreekt voor zich dat voor een zorgvuldig aanbod dat gericht is op het bereiken van een goed geïnformeerde en uiteraard vrijwillige keuze, aandacht nodig is voor een weloverwogen screeningspanel, nascholing voor zorgverleners, en evenwichtige informatie aan de doelgroep over de test en -vooraf- over de mogelijke implicaties.



## Referenties

1. FBG Convergerende technologieën, maart 2013.
2. <http://omim.org/statistics/entry>.
3. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, e.a. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med*. 2011 Jan 12;3(65):65ra4.
4. Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for recessive childhood diseases. *PLoS Curr*. 2012 May 2:e4f9877ab8ffa9.
5. Häberle J, Boddaert N, Burlina A. e.a. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 32.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, e.a. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
7. Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*. 2003 Aug;126(Pt 8):1905-12.
8. Wanders RJ, Barth G, Heymans HS: Single peroxisomal enzyme deficiencies. In *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. 8th edition. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D. New York: McGraw-Hill; 2001:3219–3256.
9. Budde BS, Namavar Y, Barth PG, e.a. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nature Genet*. 40: 1113-1118, 2008.
10. Emery, D. Rimoin (Eds.): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Churchill Livingstone, New York 1983. (5th edition 2006).
11. Ropers H. On the future of genetic risk assessment. *J Community Genet* 2012; 3:229-236.
12. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, e.a. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online*. 2010 Oct;21(4):537-51. Zie ook [www.counsyl.com](http://www.counsyl.com).
13. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010 Jan;11(1):31-46.
14. Flicek P, Birney E. Sense from sequence reads: methods for alignment and assembly. *Nat Methods*. 2009 Nov;6(11 Suppl):S6-S12.
15. Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Large-Scale Genome Sequencing ([www.genome.gov/sequencingcosts](http://www.genome.gov/sequencingcosts)).
16. Carneiro MO, Russ C, Ross MG, e.a. *BMC Genomics*. 2012;13:375. Pacific biosciences sequencing technology for genotyping and variation discovery in human data.
17. 1000 Genomes Project Consortium, e.a. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65.
18. Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag, 2007.
19. Oratie prof dr VVAM Knoers. *Klinische Genetica, Over innovaties en nieuwe generaties*. [www.umcu.nl/tekst/oratie/nine\\_knoers](http://www.umcu.nl/tekst/oratie/nine_knoers)



20. Cornel MC, Lakeman P, Dondorp W. Stel preconceptionele dragerschapsscreening niet uit. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011;155:A3205.
21. M. Van den Berg M, van Kranen HJ. Public health genomics. Wat zijn de kansen voor preventie? RIVM rapport 270524001/2013.
22. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization public health papers. 1968;34. Geneva: World Health Organization; 1968. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)
23. Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008.
24. Lakeman P, Plass AM, Henneman L, e.a. Preconceptional ancestry-based carrier couple screening for cystic fibrosis and haemoglobinopathies: what determines the intention to participate or not and actual participation? *Eur J Hum Genet* 2009;17:999-1009.
25. Henneman L, Bramsen I, Van Os ThAM, e.a. Attitudes towards reproductive issues and carrier testing among adult patients and parents of children with cystic fibrosis (CF). *Prenatal Diagnosis* 2001;21:1-9.
26. Howard HC, Borry P. Is there a doctor in the house? : The presence of physicians in the direct-to-consumer genetic testing context. *J Community Genet.* 2012 Apr;3(2):105-12.
27. Borry P, Henneman L, Lakeman P, e.a. Preconceptional genetic carrier testing and the commercial offer directly-to-consumers. *Hum Reprod.* 2011 May;26(5):972-7.
28. Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag 2001.
29. Gezondheidsraad. Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag: 2006.
30. D'Amico A, e.a. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Nov 2;6:71.
31. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Oct;33(5):501-6.
32. Kahler SG, Fahey MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003 Feb 15;117C(1):31-41.



## Bijlage 1 Voorbeeld van een commerciële dragerschapstest

De Counsyl 'Universal Genetic Test' betreft meer dan 100 erfelijke aandoeningen. Een deel wordt aanbevolen door het American College of Medical Genetics en/of het American College of Obstetricians and Gynecologists, hier aangegeven met MG resp. OG. Slechts voor de met een ster aangeduide tests is de aanvraag van een arts vereist. De kosten bedragen 349\$ (voor veel verzekerden aanzienlijk minder), maar vallen niet onder Medicaid ed.

- ABCC8-Related Hyperinsulinism
- Achromatopsia
- Alkaptonuria
- Alpha-1 Antitrypsin Deficiency
- Alpha-Mannosidosis
- Andermann Syndrome
- ARSACS
- Aspartylglycosaminuria
- Ataxia With Vitamin E Deficiency
- Ataxia-Telangiectasia
- Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease
- Bardet-Biedl Syndrome, BBS1-Related
- Bardet-Biedl Syndrome, BBS10-Related
- Biotinidase Deficiency
- Bloom Syndrome - MG
- Canavan Disease - MG OG
- Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency
- Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency
- Cartilage-Hair Hypoplasia
- Choroideremia
- Citrullinemia Type 1
- CLN3-Related Neuronal Ceroid Lipofuscinosis
- CLN5-Related Neuronal Ceroid Lipofuscinosis
- Cohen Syndrome
- Congenital Disorder of Glycosylation Type Ia
- Congenital Disorder of Glycosylation Type Ib
- Congenital Finnish Nephrosis
- Costeff Optic Atrophy Syndrome
- Cystic Fibrosis- MG OG
- Cystinosis
- D-Bifunctional Protein Deficiency
- \*Factor V Leiden Thrombophilia
- Factor XI Deficiency
- Familial Dysautonomia- MG OG
- Familial Mediterranean Fever
- Fanconi Anemia Type C
- \*Fragile X Syndrome
- Galactosemia
- Gaucher Disease - MG
- GJB2-Related DFNB 1 Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness
- \*Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency
- Glutaric Acidemia Type 1
- Glycogen Storage Disease Type Ia





- Glycogen Storage Disease Type Ib
- Glycogen Storage Disease Type III
- Glycogen Storage Disease Type V
- GRACILE Syndrome
- Hb beta chain-related hemoglobinopathy - OG
- Hereditary Fructose Intolerance
- Hereditary Thymine-Uraciluria
- Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa, LAMA3-Related
- Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa, LAMB3-Related
- Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa, LAMC2-Related
- Hexosaminidase A Deficiency (Including Tay-Sachs Disease)- MG OG
- \*HFE-Associated Hereditary Hemochromatosis
- Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency
- Hurler Syndrome
- Hypophosphatasia, Autosomal Recessive
- Inclusion Body Myopathy 2
- Isovaleric Acidemia
- Joubert Syndrome 2
- Krabbe Disease
- Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2D
- Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2E
- Lipoamide Dehydrogenase Deficiency
- Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
- Maple Syrup Urine Disease Type 1B
- Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
- Megalencephalic Leukoencephalopathy With Subcortical Cysts
- Metachromatic Leukodystrophy
- \*MTHFR Deficiency
- Mucopolysaccharidosis IV - MG
- Muscle-Eye-Brain Disease
- NEB-Related Nemaline Myopathy
- Niemann-Pick Disease Type C
- Niemann-Pick Disease, SMPD1-Associated - MG
- Nijmegen Breakage Syndrome
- Northern Epilepsy
- Pendred Syndrome
- PEX1-Related Zellweger Syndrome Spectrum
- Phenylalanine Hydroxylase Deficiency
- Polyglandular Autoimmune Syndrome Type 1
- Pompe Disease
- PPT1-Related Neuronal Ceroid Lipofuscinosis
- Primary Carnitine Deficiency
- Primary Hyperoxaluria Type 1
- Primary Hyperoxaluria Type 2
- PROP1-Related Combined Pituitary Hormone Deficiency
- \*Prothrombin Thrombophilia
- Pseudocholinesterase Deficiency
- Pycnodysostosis
- Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1
- Salla Disease
- Segawa Syndrome
- Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency



- Sjogren-Larsson Syndrome
- Smith-Lemli-Opitz Syndrome
- Spinal Muscular Atrophy - MG
- Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome
- Sulfate Transporter-Related Osteochondrodysplasia
- TPP1-Related Neuronal Ceroid Lipofuscinosis
- Tyrosinemia Type I
- Usher Syndrome Type 1F
- Usher Syndrome Type 3
- Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
- Wilson Disease
- X-Linked Juvenile Retinoschisis