

# Preconceptionele dragerschapsscreening

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2023/18, Den Haag, 15 november 2023

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>	<b>04 Uitvoeringsaspecten</b>	<b>35</b>
<b>01 Inleiding</b>	<b>8</b>	4.1 Aanbodgestuurde preconceptiezorg gecombineerd met dragerschapsscreening	36
1.1 Adviesvraag	9	4.2 Dragerschapsscreening gecombineerd met preconceptie-zorgconsult	39
1.2 Achtergrond	9	4.3 Aanbod aan zwangere als vangnet, geen primair prenataal programma	40
1.3 Commissie en werkwijze	13	4.4 Samenstelling testpanel dragerschapsscreening	41
1.4 Leeswijzer	13	4.5 Parenuitslag	42
<b>02 Doelen en meerwaarde</b>	<b>14</b>	<b>05 Advies</b>	<b>44</b>
2.1 Doel: reproductieve autonomie	15	<b>Literatuur</b>	<b>49</b>
2.2 Meerwaarde ten opzichte van bestaand aanbod	16		
<b>03 Verantwoorde screening</b>	<b>21</b>		
3.1 Zorgen in de samenleving	22		
3.2 Criteria beoordelingskader	23		



# samenvatting

Kinderen kunnen geboren worden met een ernstige erfelijke aandoening als beide biologische ouders drager zijn van een ziekteveroorzakende variant in hetzelfde gen. Mensen weten vaak niet dat ze drager zijn, omdat deze genvariant bij hen niet tot klachten leidt. Dragerschap kan aan het licht worden gebracht met genetisch onderzoek. De minister van VWS heeft de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de wenselijkheid van een overheidsaanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Dat betekent dat alle wensouders de kans zouden krijgen om zich voor een eventuele zwangerschap te laten testen op dragerschap van ernstige erfelijke aandoeningen om na te gaan of zij een verhoogde kans hebben op het krijgen van een kind met deze aandoening. De Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte heeft zich over deze vraag gebogen.

## **Doel: keuzes bieden rond de voortplanting**

Het doel van preconceptionele dragerschapsscreening is het vergroten van de reproductieve autonomie. Dat houdt in dat wensouders informatie krijgen op basis waarvan zij keuzes kunnen maken rond hun voortplanting. Als beiden drager zijn van een ernstige erfelijke aandoening lopen ze bij iedere zwangerschap een risico van 1 op 4 (25%) dat hun kind die aandoening heeft. Wensouders kunnen ervoor kiezen dat risico te

accepteren of gebruik te maken van voortplantingstechnieken waarmee een aangedane zwangerschap voorkomen kan worden (in-vitro-fertilisatie (ivf) met genetisch testen van het embryo voor terugplaatsing). Een andere optie is dat dragerparen tijdens de zwangerschap gebruikmaken van prenatale diagnostiek om te onderzoeken of het ongeboren kind de aandoening daadwerkelijk heeft. Ook kunnen wensouders kiezen voor donorzaad of -eicellen of kunnen zij in het geheel afzien van biologisch eigen kinderen.

Het doel van preconceptionele dragerschapsscreening is niet om geboortes van kinderen met een ernstige ziekte te voorkomen, maar om wensouders in staat te stellen geïnformeerde keuzes rond de voortplanting te maken. Een tweede mogelijke doelstelling van preconceptionele dragerschapsscreening, namelijk het mogelijk maken van vroege behandeling van ernstige erfelijke aandoeningen, is volgens de commissie op dit moment niet aan de orde. Daarvan valt vooralsnog slechts beperkte gezondheidswinst te verwachten, terwijl het de afweging van de wensouders (en daarmee ook de counseling) ingewikkelder maakt.



**Meerwaarde ten opzichte van bestaand screeningsaanbod**

In Nederland hebben wensouderparen met een kind met een ernstige erfelijke aandoening of bewezen dragerschap in de familie nu al een indicatie voor dragerschapsonderzoek naar deze specifieke aandoening. Zij krijgen dat onderzoek vergoed vanuit de zorgverzekering. Dat geldt ook voor wensouders van wie bekend is dat zij een hoger dan gemiddelde kans hebben om een dragerpaar te zijn van één of meer ernstige erfelijke aandoeningen. Het gaat onder meer om paren waarbij de partners verwant zijn (consanguïen) en paren met een bepaalde etnische of geografische afkomst. Hiervoor is in 2020 een richtlijn voor zorgverleners opgesteld. Op dit moment wordt beperkt gebruikgemaakt van de mogelijkheid voor hoogrisicogroepen om zich te laten screenen. Wensouderparen weten vaak niet dat ze een verhoogde kans hebben om dragerpaar te zijn en zorgverleners zijn onvoldoende op de hoogte van het bestaan van de richtlijn. Het is ook mogelijk om op eigen kosten genetisch onderzoek naar dragerschap te laten uitvoeren. Ook hiervan wordt beperkt gebruikgemaakt.

Een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening voor alle wensouders zou volgens de commissie goed aansluiten bij het bestaande aanbod van screening rond zwangerschap en geboorte. De meerwaarde is meerledig: meer dragerparen kunnen over hun verhoogde risico worden geïnformeerd en omdat de screening al voor de zwangerschap plaatsvindt, zijn er meer reproductieve handelingsopties voor wensouders.

Bovendien kan met preconceptionele dragerschapsscreening een verhoogd risico worden aangetoond op ernstige erfelijke aandoeningen die met het huidige prenatale screeningsaanbod niet kunnen worden gevonden. Dragerschapsscreening is overigens ook mogelijk tijdens de zwangerschap. Ook in dat geval verschaft het toekomstige ouders informatie over een verhoogd risico op ernstige erfelijke aandoeningen die niet met het huidige screeningsaanbod aan het licht kunnen worden gebracht. De handelingsopties zijn alleen wel beperkter dan wanneer de screening voor de zwangerschap plaatsvindt.

**Zorgvuldig omgaan met mogelijke nadelen**

Screening heeft niet alleen voordelen, maar ook altijd nadelen. Specifieke nadelen van preconceptionele dragerschapsscreening zijn het risico op de terugkoppeling van dragerschap van aandoeningen die niet ernstig zijn of waarvan het klinisch beloop onzeker is, en dat wensouderparen voor moeilijke beslissingen kunnen komen te staan.

Nadelen die meer fundamenteel van aard zijn, zijn de maatschappelijke zorgen, die deels overlappen met de bezwaren tegen prenatale screening op ernstige aangeboren aandoeningen. Het gaat dan om zorgen over druk op wensouders om deel te nemen, toenemend maakbaarheidsdenken, minder acceptatie van mensen met een ernstige erfelijke aandoening en medicalisering van de kinderwens. De commissie heeft in de wetenschappelijke literatuur vooralsnog geen aanwijzingen gevonden



– ook niet vanuit de langer bestaande praktijk van prenatale screening – dat een populatiebreed aanbod van screening leidt tot druk of discriminatie. Een belangrijk gegeven voor de commissie is dat niet alleen onder wensouderparen draagvlak voor populatiebrede preconceptionele screening lijkt te bestaan, maar ook onder mensen met een ernstige erfelijke aandoening en ouders van een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Een ander belangrijk gegeven voor de commissie is dat de criteria uit het beoordelingskader voor verantwoorde screening, die het evenwicht tussen voor- en nadelen bewaken, de meeste maatschappelijke zorgen adresseren. Zo moet screening altijd gericht zijn op ernstige aandoeningen – waardoor er geen sprake kan zijn van een gevreesd streven naar perfecte kinderen door op steeds mildere aandoeningen te screenen. En deelname is altijd vrijwillig; wensouders zijn geheel vrij om zich niet te laten testen.

### **Populatiebreed aanbod kan voldoen aan criteria voor verantwoorde screening**

Volgens de commissie kan de screening in ieder geval voldoen aan de eerste vier criteria van het beoordelingskader voor verantwoorde screening. Om te beginnen is er sprake van een belangrijk gezondheidsprobleem: ouders worden veelal onverwachts geconfronteerd met een kind met een ernstige erfelijke aandoening, wat veel leed kan veroorzaken bij zowel het kind zelf als het gezin. Daarbij komt dat de gemiddelde kans om dragerpaar van één of meer ernstige erfelijke aandoeningen te zijn

aanzienlijk is, namelijk ongeveer 1%. Deze paren hebben bij iedere zwangerschap een risico van 1 op 4 (25%) op een aangedaan kind. Ten tweede biedt screening zinvolle handelingsopties: ouders kunnen betekenisvolle reproductieve keuzes maken. Ten derde zijn er betrouwbare en valide dragerschapstesten beschikbaar. Ten vierde zou vrijwillige deelname op basis van een geïnformeerde keuze gegarandeerd kunnen worden. Op basis hiervan concludeert de commissie dat de voordelen van een eventueel programma voor preconceptionele dragerschapsscreening zouden kunnen opwegen tegen de nadelen. In hoeverre preconceptionele dragerschapsscreening voldoet aan de eisen van rechtvaardigheid (het vijfde en laatste criterium) zal afhankelijk zijn van de vorm waarin de screening wordt aangeboden. Het gaat dan specifiek om de toegankelijkheid en doelmatigheid van het programma.

### **Uitdaging: aanbod dat toegankelijk en doelmatig is**

De commissie verwacht dat de vorm waarin de screening wordt aangeboden bepalend is voor de toegankelijkheid en doelmatigheid van het programma. Gelijke toegang betekent dat de doelgroep – alle wensouders in Nederland – de mogelijkheid krijgt om zich te laten screenen. Het identificeren en benaderen van de doelgroep is alleen niet eenvoudig. Het is op voorhand niet precies bekend wie wensouderparen zijn. Een goede context om preconceptionele dragerschapsscreening aan te bieden zou daarom het preconceptiezorgconsult zijn (ook wel kinderwensspreekuur genoemd). Mensen die daarvoor een afspraak



maken hebben in ieder geval een actieve kinderwens. In een preconceptiezorgconsult krijgen wensouders informatie over allerlei aspecten die te maken hebben met gezond zwanger worden. In die context zou screening op dragerschap van ernstige erfelijke aandoeningen aangeboden kunnen worden. Een gecombineerd aanbod zou mogelijk ook doelmatiger kunnen zijn dan een op zichzelf staand screeningsaanbod. De belangrijkste uitdaging is dat het op dit moment ontbreekt aan actief aangeboden preconceptiezorg, zoals de commissie die zich in het ideale geval voorstelt. Maar ook al zou die wel bestaan, dan nog zou onderzocht moeten worden of een aanbod met een primaire focus op het preconceptiezorgconsult de toegankelijkheid en doelmatigheid van de dragerschapsscreening daadwerkelijk verhoogt, en of het effectief en haalbaar is.

Gezien de uitdagingen rondom een primair aanbod van preconceptiezorg, met dragerschapsscreening als onderdeel daarvan, kan de commissie zich ook een andere aanbiedingsvorm voorstellen. Namelijk, een aanbod waarvan de primaire focus ligt op de screening en waarbij wensouders, indien zij dat willen, ook algemene preconceptiezorg ontvangen. Het voordeel van een dergelijk programma is dat de screening niet afhankelijk is van een bezoek aan het preconceptiezorgconsult. Ook van een dergelijk aanbod zou de haalbaarheid en effectiviteit eerst onderzocht moeten worden.

**Advies: pilotonderzoek naar haalbaarheid en effectiviteit**

De commissie ziet grote waarde in een gecombineerd aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening en preconceptiezorg. Gegevens om te kunnen onderbouwen bij welke manier van aanbieden de voordelen in de praktijk zullen opwegen tegen de nadelen zijn er niet. Dat soort gegevens zijn zelden beschikbaar voordat een screeningsprogramma wordt geïmplementeerd, zeker in het geval van screening op zeldzame aandoeningen. Een pilotonderzoek is volgens de commissie de middenweg tussen enerzijds implementatie met evaluatie achteraf, en anderzijds bij voorbaat afzien van verdere verkenning wegens gebrek aan gegevens. Daarom adviseert de commissie een pilotonderzoek op te zetten naar de effectiviteit en haalbaarheid van een populatiebreed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Het is belangrijk om met gegevens te kunnen onderbouwen welke strategie effectiever is: een aanbod met de primaire focus op preconceptiezorg of een aanbod met primaire focus op preconceptionele dragerschapsscreening. Aspecten die bijzondere aandacht behoeven in het pilotonderzoek zijn de mate waarin wensouders een geïnformeerde keuze maken, de toegankelijkheid voor alle groepen in de samenleving, de technische uitvoerbaarheid, doelmatigheid, en psychologische impact op benaderde en deelnemende wensouders. In de tussentijd adviseert de commissie om de mogelijkheid van preconceptioneel dragerschapsonderzoek beter onder de aandacht te brengen van hoogrisico-



wensouders en betrokken zorgverleners, omdat blijkt dat daar in het algemeen nog weinig bekendheid over bestaat.

Tot slot benadrukt de commissie dat zelfs als de screening doelmatig blijkt, de vraag is hoe (bewezen) doelmatige interventies onderling geprioriteerd moeten worden. De commissie is zich bewust – gegeven de schaarste aan middelen en capaciteit in de zorg – dat er steeds meer keuzes gemaakt moeten worden. Hoe die keuzes tussen (bewezen) doelmatige interventies gemaakt moeten worden, betreft een politieke afweging.



# 01 inleiding





## 1.1 Adviesvraag

De diagnose van een ernstige erfelijke aandoening bij hun kind komt voor ouders meestal onverwacht.<sup>1</sup> Vaak gaan deze aandoeningen gepaard met een sterk verminderde levenskwaliteit, verkorte levensverwachting en daarmee ernstig leed voor zowel het kind als het gezin.<sup>2-5</sup> Slechts voor een klein deel van deze aandoeningen bestaat een behandeling en die is zelden genezend.

Veel ernstige erfelijke aandoeningen worden veroorzaakt doordat de ouders een ziekteveroorzakende variant hebben op hetzelfde gen. Omdat dragerschap niet tot klachten leidt, weten de meeste mensen niet dat ze drager zijn. Dragerschap kan aan het licht worden gebracht met genetisch onderzoek. Dat onderzoek wordt momenteel alleen aangeboden aan paren met een erfelijke aandoening of bekende dragerschap (zelf of in de familie) en aan paren die bijvoorbeeld door verwantschap een hoger dan gemiddelde kans hebben om dragerpaar te zijn. De minister heeft de Gezondheidsraad gevraagd om advies over de wenselijkheid van een populatiebreed overheidsaanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Hij verzoekt de raad om de vraag te beschouwen binnen de context van wat er al aan screening en zorg wordt aangeboden rondom zwangerschap en geboorte. De meerwaarde van een populatiebreed screeningsaanbod is een belangrijke factor in de politieke besluitvorming vanwege de schaarste aan middelen en capaciteit in de zorg. Ook vroeg de minister aandacht voor de ethische en

maatschappelijke effecten van een dergelijk aanbod, en de voorwaarden waaronder populatiebrede screening verantwoord zou kunnen worden aangeboden.

De volledige adviesaanvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

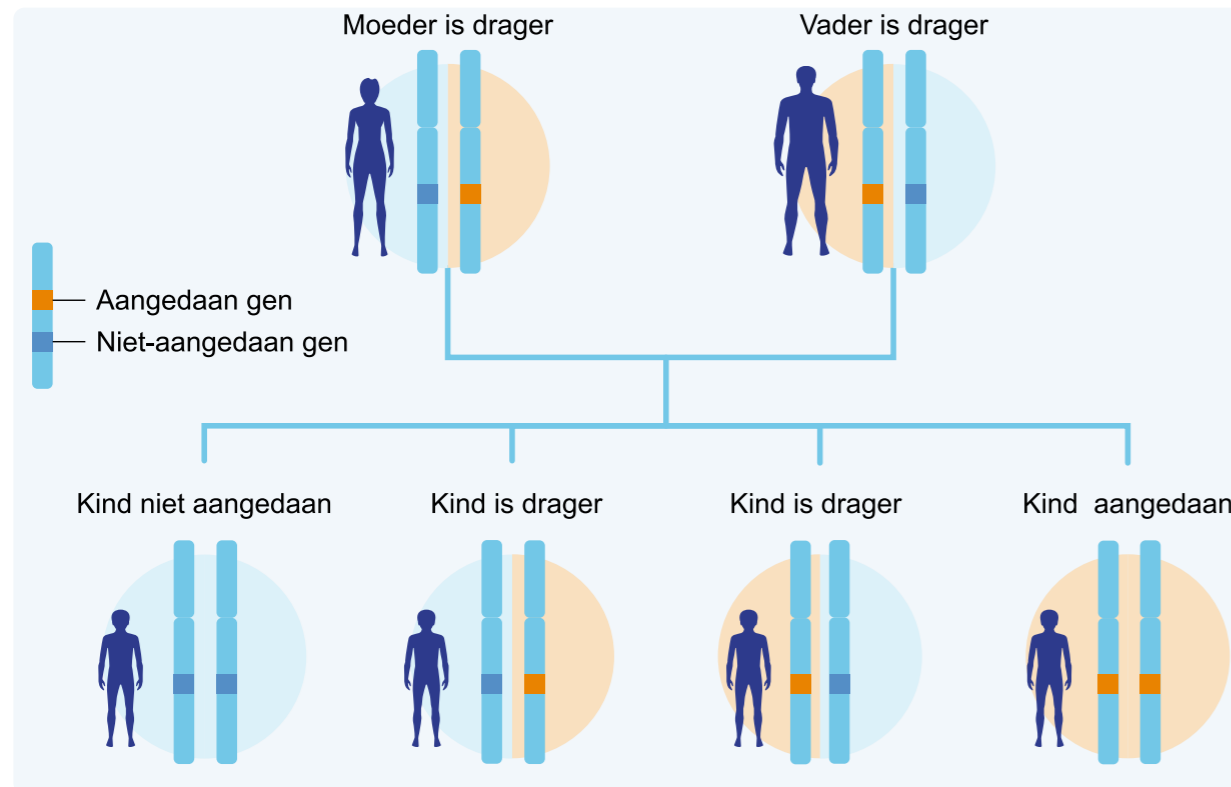
## 1.2 Achtergrond

### Dragerschap

Een aanzienlijk deel van de ernstige erfelijke aandoeningen erft autosomaal recessief over. Beide ouders hebben dan een ziekteveroorzakende variant in hetzelfde gen die bij hen niet tot klachten leidt, maar bij hun kind wel als die de variant van beiden overerft, zie figuur 1a. Een dergelijk dragerpaar heeft bij elke zwangerschap een risico van 1 op 4 (25%) op een aangedaan kind. Dat betekent ook dat per zwangerschap de kans 75% is dat het kind de betreffende aandoening niet heeft.

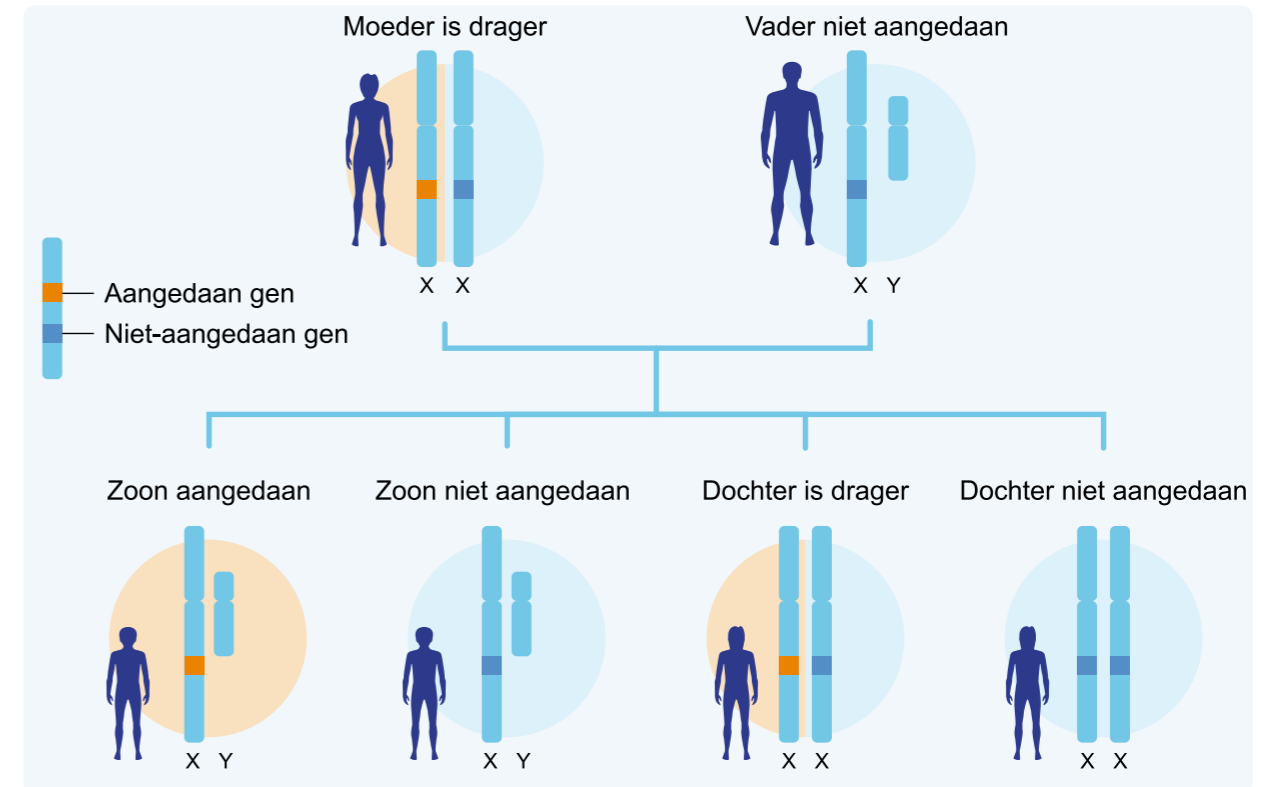
Daarnaast kan er sprake zijn van X-gebonden overerving, zie figuur 1b. Wanneer een vrouw drager is van een ziekteveroorzakende variant in het X-chromosoom, hebben zonen 50% kans om de ziekteveroorzakende variant te erven en daarmee de aandoening te krijgen. Dochters hebben ook 50% kans om de ziekteveroorzakende genetische variant van de moeder te erven, maar omdat zij een tweede X-chromosoom van hun vader erven, komt de aandoening bij hen niet of minder tot uiting. Ze zijn wel drager van de aandoening.





**Figuur 1a** Autosomaal recessieve overerving

Iedereen is drager van een of meerdere recessieve aandoeningen, in de meeste gevallen zonder het te weten. De kans dat een wensouderpaar (zonder vooraf bekend verhoogde kans op dragerschap) drager is van dezelfde ernstige, autosomaal recessieve aandoening wordt geschat op 1%.<sup>6</sup> Voor specifieke paren is deze kans hoger, bijvoorbeeld bij verwantschap (zoals een neef-nichtrelatie) of bij paren uit bevolkingsgroepen waarin bepaalde ernstige erfelijke aandoeningen vaker voorkomen. In het Maastricht UMC+ laten jaarlijks 150 consanguïne paren zich testen op dragerschap van een groot aantal ernstige aandoeningen.



**Figuur 1b** X-gebonden overerving

Daarvan blijkt ongeveer 25% dragerpaar te zijn.<sup>7</sup> De kans op dragerschap in de totale bevolking (inclusief hoogrisicogroepen) is daarom waarschijnlijk iets hoger dan 1%.<sup>8</sup> Hoe hoog dat percentage daadwerkelijk is, is niet precies te zeggen. Dit hangt onder andere af van de samenstelling van de bevolking, in termen van etnische en geografische afkomst.

### Genetisch onderzoek en handelingsopties

Preconceptioneel dragerschapsonderzoek betekent het testen van wensouderparen op dragerschap van een of meerdere ernstige erfelijke



aandoeningen voorafgaand aan de zwangerschap. Met wensouders doelt de commissie op paren die een actieve kinderwens hebben en van plan zijn om over een bepaalde tijd (bijvoorbeeld een of twee jaar) zwanger te worden, zie kader.

Door de toegenomen technische mogelijkheden binnen het genetisch onderzoek is het nu mogelijk om DNA van een individu of paar in één keer te testen op dragerschap van een groot aantal ernstige erfelijke aandoeningen (een breed testpanel). Als beide wensouders drager blijken te zijn van dezelfde ernstige autosomaal recessieve aandoening, kunnen zij, geïnformeerd over het risico op een kind met een ernstige aandoening, verschillende keuzes maken rondom het krijgen van kinderen. Zo kunnen ze ervoor kiezen dat risico te accepteren, of gebruik te maken van voortplantingstechnieken waarmee een aangedane zwangerschap voorkomen kan worden (ivf/ICSI met genetisch testen van het embryo voor terugplaatsing, bekend als preïmplantatie genetisch testen of PGT). Een andere optie is dat dragerparen tijdens de zwangerschap gebruikmaken van prenatale genetische diagnostiek om te onderzoeken of het ongeboren kind de aandoening heeft en bij een ongunstige uitslag al dan niet te besluiten de zwangerschap af te breken. Ook kunnen wensouders het risico op een kind met de aandoening minimaliseren door gebruik te maken van donorzaad of -eicellen. Tot slot kunnen wensouders ervoor kiezen om in het geheel af te zien van het krijgen van biologisch eigen kinderen.

#### Specifieke betekenis wensouderparen in dit advies

In principe zijn alle paren die de wens hebben om samen ouders van een kind te zijn 'wensouderparen', ook als er geen sprake zou zijn van biologisch ouderschap van één of beide wensouders. In dit advies wordt de term wensouderpaar echter specifiek gebruikt voor twee individuen (al dan niet elkaars levenspartner) die met hun zaad- en eicellen zorgen voor het realiseren van een zwangerschap.

#### Aanbod in Nederland

In Nederland wordt preconceptioneel dragerschapsonderzoek momenteel op indicatie aangeboden aan wensouderparen met een aandoening of bekend dragerschap (bij henzelf of in de familie). Hierbij wordt meestal gericht getest op de familiale genvariant. Voor hoogrisicogroepen wordt onderzoek naar dragerschap van een of meerdere specifieke aandoeningen vergoed vanuit het basispakket.<sup>8</sup> Dragerschapsonderzoek zonder indicatie wordt dragerschapsscreening genoemd. Voor wensouderparen uit de algemene populatie is sinds 2016 preconceptionele dragerschapsscreening beschikbaar op eigen kosten via de laboratoria genomdiagnostiek van de universitair medische centra in Amsterdam en Groningen.<sup>1</sup>

De Gezondheidsraad heeft in verschillende adviezen gesproken over de mogelijke meerwaarde van een programmatisch aanbod van (vergoede) preconceptionele dragerschapsscreening voor de algemene bevolking.<sup>9,10,11,12</sup> Een dergelijk aanbod zou alle wensouders die dat willen in



staat stellen om voor hen betekenisvolle reproductieve keuzes te maken op grond van het risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Zo adviseerde de raad in 2007 om de haalbaarheid en effectiviteit van preconceptionele dragerschapsscreening op cystic fibrosis (CF) en hemoglobinopathieën in een grote pilotstudie te onderzoeken, in samenhang met overige onderdelen van de conceptiezorg.<sup>9</sup> Dat advies is niet opgevolgd. In een advies uit 2019 over toevoeging van spinale spieratrofie (SMA) aan de neonatale hielprikscreening, adviseerde de raad om ook preconceptionele dragerschapsscreening te overwegen.<sup>11</sup> Het zou dan gaan om een aanvullend aanbod om wensouders zo meer reproductieve keuzes te bieden. Omdat er nog meer ernstige erfelijke aandoeningen in aanmerking zouden komen voor een dergelijk aanvullend aanbod, stelde de raad in datzelfde advies dat een nader advies geëigend was over de kaders, het doel en de technische mogelijkheden van een aanbod van een brede preconceptionele dragerschapsscreening aan de algemene bevolking. In 2020-2021 is in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een door ZonMw-gefinancierd onderzoek verricht naar de mogelijke opbrengsten en gevolgen van kennis over dragerschap, het maatschappelijk draagvlak voor preconceptionele dragerschapsscreening, en relevante ethische aspecten daarvan.<sup>1</sup> Naar aanleiding van het in 2021 gepubliceerde onderzoeksrapport heeft de minister de Gezondheidsraad nu om advies gevraagd.

### **Aanbod en ontwikkelingen in het buitenland**

Een aanbod van dragerschapsscreening aan specifieke hoogrisicogroepen is in veel landen gebruikelijk.<sup>13</sup> Maar op dit moment bieden de meeste landen geen preconceptionele dragerschapsscreening aan de algemene bevolking aan. Althans, geen screening met een breed testpanel. Er zijn wel redelijk wat landen die preconceptionele dragerschapsscreening op één of enkele ernstige aandoeningen aanbieden aan de algemene bevolking, met name in regio's waar relatief veel wensouderparen wonen met een verhoogde kans om dragerpaar te zijn van specifieke ernstige erfelijke aandoeningen.<sup>3,13,14</sup> In Israël bijvoorbeeld, biedt de overheid aan alle paren met een kindwens preconceptionele dragerschapsscreening aan op cystic fibrosis (CF), spinale spieratrofie (SMA) en fragiele X-syndroom, en gerichte dragerschapsscreening op specifieke aandoeningen op basis van etnische of geografische afkomst.<sup>15</sup> In het Verenigd Koninkrijk stelt de overheid prenatale dragerschapsscreening op sikkelcelziekte en thalassemieën beschikbaar, waarbij preconceptionele screening ook tot de mogelijkheden behoort.<sup>16</sup> In België is het mogelijk om via de klinisch genetische centra op eigen kosten preconceptionele dragerschapsscreening uit te laten voeren, net als in Nederland.

Verschillende buitenlandse en internationale organisaties hebben adviezen uitgebracht over preconceptionele dragerschapsscreening. Zo heeft de Belgische Hoge Gezondheidsraad in 2017 een advies



uitgebracht over preconceptionele dragerschapsscreening, waarin een stapsgewijze introductie van dragerschapsscreening werd aanbevolen, te beginnen met een pilotonderzoek.<sup>17</sup> Ook de European Society of Human Genetics (ESHG),<sup>18</sup> het American College of Medical Genetics<sup>19</sup> en het American College of Obstetrics and Gynaecology hebben aanbevelingen gepubliceerd voor verantwoorde implementatie van preconceptionele dragerschapsscreening aan de algemene bevolking.<sup>20,21</sup>

### 1.3 Commissie en werkwijze

Het advies is opgesteld door de vaste Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad, en getoetst door de Beraadsgroep. De commissie bestaat uit vaste leden met expertise op het gebied van de medische ethiek, kindergeneeskunde, klinische genetica en methodologie. Voor dit specifieke advies is de commissie aangevuld met tijdelijke commissieleden en geraadpleegd deskundigen die expert zijn op het gebied van moleculaire laboratoriumdiagnostiek, perinatologie (zorg voor en na de geboorte) en verloskunde, en onderzoek naar patiënt- en ouderperspectieven op genetische testen. De samenstelling van de commissie en een overzicht van de geraadpleegd deskundigen is te vinden achter in dit advies.

Het advies is gebaseerd op de voor dit onderwerp relevante (ethisch-) wetenschappelijke literatuur, waarbij de commissie het ZonMw-onderzoeksrapport *Preconceptionele dragerschapsscreening in Nederland:*

*gevolgen, maatschappelijk draagvlak en ethische aspecten* heeft beschouwd als een van de belangrijkste pijlers. Dit rapport bevat niet alleen de resultaten van originele wetenschappelijke studies uitgevoerd in Nederland, maar ook een uitgebreide synthese van de meest actuele internationale literatuur op dit gebied. Daarnaast heeft de commissie geput uit de eigen expertise van de commissieleden en geraadpleegd deskundigen. Tot slot heeft de commissie de criteria gehanteerd uit het kader voor verantwoorde screening.<sup>10</sup>

### 1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beoordeelt de commissie het doel van populatiebrede preconceptionele screening op dragerschap, en hoe dit zich verhoudt tot het bestaande aanbod in Nederland. In hoofdstuk 3 toetst de commissie preconceptionele dragerschapsscreening aan de criteria voor verantwoord screenen. In hoofdstuk 4 bespreekt de commissie de belangrijkste uitvoeringsaspecten, waarna zij in hoofdstuk 5 haar advies formuleert.



# 02 doelen en meerwaarde



Het doel van een eventueel programma voor preconceptionele dragerschapsscreening zou vooralsnog beperkt moeten zijn tot het bevorderen van reproductieve autonomie. Preconceptionele dragerschapsscreening zou goed passen bij het huidige aanbod van screening tijdens de zwangerschap en na de geboorte. De meerwaarde is meerledig: meer dragerparen kunnen over hun verhoogde risico worden geïnformeerd en omdat de screening al voor de zwangerschap plaatsvindt, zijn er meer reproductieve handelingsopties voor wensouders. Bovendien kan getest worden op dragerschap van ernstige aandoeningen die met het huidige aanbod van prenatale screening niet aan het licht kunnen worden gebracht.

## 2.1 Doel: reproductieve autonomie

Net als prenatale screening kan preconceptionele screening in potentie twee verschillende doelen dienen: gezondheidswinst door vroege behandeling en zinvolle handelingsopties aanreiken ter bevordering van de reproductieve autonomie. Volgens de commissie is vooralsnog alleen die laatste doelstelling aan de orde.

### 2.1.1 Gezondheidswinst door vroegtijdige behandeling

In de wetenschappelijke literatuur is geopperd dat gezondheidswinst door vroegtijdige behandeling mogelijk een doel van preconceptionele dragerschapsscreening zou kunnen zijn.<sup>1,22</sup> Vroege kennis geeft bij sommige ernstige erfelijke aandoeningen de mogelijkheid zo snel mogelijk na de

geboorte te kunnen starten met een behandeling die ernstige gezondheidsschade bij het kind kan verminderen, bijvoorbeeld bij aandoeningen waarbij de hielprik in sommige gevallen te laat komt. Het is ook denkbaar dat er in de toekomst behandelingsmogelijkheden beschikbaar komen die al tijdens de zwangerschap kunnen worden toegepast. Screening op dragerschap van dergelijke ernstige, behandelbare aandoeningen zou aanleiding kunnen geven tot prenatale diagnostiek en eventuele vroegtijdige behandeling.<sup>1</sup> De commissie meent echter dat deze doelstelling nog niet aan de orde is, omdat daarvan op dit moment slechts beperkte gezondheidswinst te verwachten valt, terwijl het de afweging en besluitvorming van de wensouders (en daarmee ook de counseling) ingewikkelder zou maken. Om deze redenen vindt de commissie dat preconceptionele dragerschapsscreening vooralsnog uitsluitend gericht moet zijn op het verschaffen van informatie die dragerparen in staat stelt om voor hen betekenisvolle reproductieve keuzes te maken.

### 2.1.2 Betekenisvolle reproductieve keuzes

Preconceptionele dragerschapsscreening kan wensouders in staat stellen zinvolle reproductieve keuzes te maken over het risico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Op die manier bevordert screening de reproductieve autonomie van wensouders. Meer in het bijzonder gaat het er bij deze doelstelling om dat zij met de kennis vanuit de screening geïnformeerd keuzes rondom de voortplanting kunnen



maken die ernstig leed voor het toekomstige kind, voor henzelf en hun gezin voorkomen.<sup>10</sup> Dit wordt ook wel de autonomiedoelstelling genoemd.<sup>1</sup> Mogelijk leed van toekomstige ouders en kind zal in sterke mate afhangen van de persoonlijke waarden, voorkeuren en situatie van ouders, hun bestaande verantwoordelijkheden, toekomstverwachtingen en hun (mentale) draagkracht.<sup>23,24</sup>

Informatie over dragerschap voorafgaand aan de zwangerschap geeft wensouders verschillende handelingsopties. Zo kunnen dragerparen kiezen voor voortplantingstechnologieën waarmee een zwangerschap van een kind zonder de betreffende aandoening tot stand gebracht kan worden. Dit kan door gebruik te maken van preïmplantatie genetisch testen (PGT) na in-vitrofertilisatie (ivf)/ICSI of van donorzaad- of eicellen. Ook kunnen dragerparen kiezen voor prenatale diagnostiek gevolgd door eventuele zwangerschapsafbreking of voorbereiding op de geboorte van een kind met een ernstige aandoening. Verder kunnen ze besluiten om in het geheel af te zien van (pogingen tot) het krijgen van genetisch eigen kinderen.<sup>18,20</sup> Tot slot hebben dragerparen de keuze om het risico op een aangedaan kind te accepteren.

Het doel van het aanbieden van preconceptionele dragerschapsscreening is expliciet niet om het aantal geboortes van kinderen met ernstige erfelijke aandoeningen te reduceren. Hoewel het voor wensouders mogelijk is om te voorkomen dat zij een aangedaan kind krijgen, betreft dit

een zeer persoonlijke keuze en geen te realiseren beleidsdoelstelling. Dit laatste zou de boodschap uitstralen dat selectieve voortplanting door de samenleving gewenst is, waardoor op wensouders druk wordt uitgeoefend en hun persoonlijke keuzevrijheid juist beperkt wordt. Een dergelijke beleidsdoelstelling zou daarbij impliciet minder waarde kunnen toekennen aan de levens van mensen met een ernstige erfelijke aandoening, waardoor deze zich minder gewenst kunnen voelen in de samenleving.<sup>25-27</sup> Om die redenen beschouwt de commissie gezondheidswinst door het voorkomen van de geboorte van kinderen met ernstige erfelijke aandoeningen niet als aanvaardbaar doel van preconceptionele dragerschapsscreening. Dat persoonlijke keuzes van wensouders kunnen resulteren in minder geboortes van kinderen met een ernstige aandoening is niet problematisch, zolang de autonomiedoelstelling consequent het uitgangspunt blijft. Om de autonomiedoelstelling te bereiken is het van groot belang dat het aanbod niet directief is: de screening is optioneel en wensouders beslissen zelf of ze meedoen of niet.

## 2.2 Meerwaarde ten opzichte van bestaand aanbod

In Nederland kunnen toekomstige ouders tijdens de zwangerschap kiezen voor screening op ernstige chromosomale afwijkingen met de niet-invasieve prenatale test (NIPT) en screening op structurele aangeboren afwijkingen (20-wekenecho). In de eerste week na de geboorte wordt ouders de neonatale hielpriksscreening aangeboden. Een populatiebreed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening zou de eerste stap

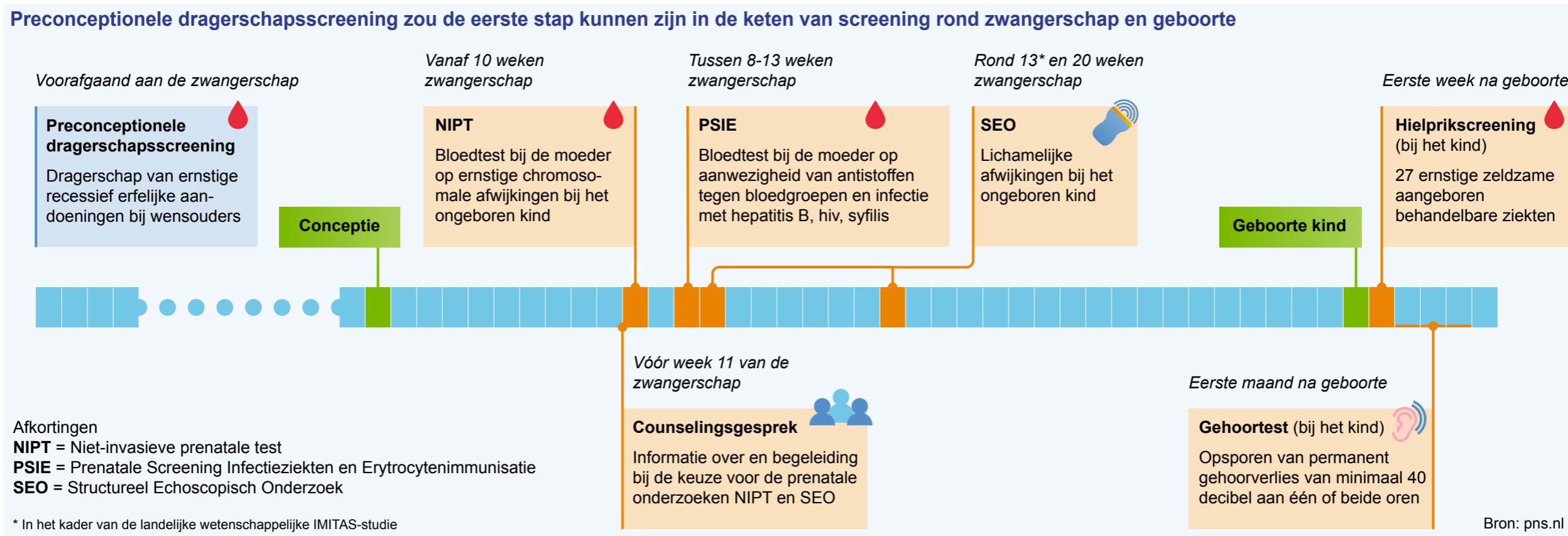




kunnen zijn in deze keten van screening rondom zwangerschap en geboorte (zie figuur 2). Hoewel de verschillende screeningsprogramma's gedeeltelijk gemeenschappelijke doelen hebben, zijn er belangrijke verschillen.

### 2.2.1 Prenatale en neonatale screening

Een populatiebreed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening zou een aanvulling kunnen zijn op het huidige aanbod van screening tijdens de zwangerschap en kort na de geboorte. Het gaat om het risico op ernstige aandoeningen bij het toekomstige kind die met het huidige aanbod van screening niet aan het licht kunnen worden gebracht: het zijn geen chromosoomafwijkingen, maar ziekteveroorzakende varianten in de lettercode van het DNA. Daarnaast gaan veel van deze ernstige erfelijke



**Figuur 2** Keten van populatiebrede screening rond zwangerschap en geboorte



aandoeningen niet gepaard met structurele aangeboren afwijkingen, waardoor ze niet met het structureel echografisch onderzoek (SEO) worden gevonden.

Neonatale hielprikscreening is gericht op gezondheidswinst voor het kind door vroegtijdige opsporing en behandeling van ernstige aandoeningen. Voor een groot deel gaat het hierbij ook om erfelijke aandoeningen. Hoewel de doelen van de hielprikscreening en preconceptionele dragerschapsscreening verschillen, wil dat niet zeggen dat een ernstige erfelijke aandoening waarop de hielprik screent niet ook opgenomen zou kunnen worden in een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Er zijn immers aandoeningen waarbij behandeling de ernst van de aandoening niet helemaal kan wegnemen of de behandeling als belastend kan worden gezien. Het is daarom voorstelbaar dat wensouders gebruik zouden willen maken van reproductieve keuzemogelijkheden om zichzelf en/of toekomstige kinderen ernstig leed te besparen. Het is niet bekend welk effect preconceptionele dragerschapsscreening zal hebben op het aantal kinderen dat met die aandoeningen geboren wordt en via de hielprik wordt geïdentificeerd. Maar ook als zou blijken dat er door preconceptionele dragerschapsscreening bij de hielprikscreening minder kinderen met die aandoeningen worden geïdentificeerd, zijn effecten moeilijk te vergelijken omdat het verschillende doelstellingen betreft (gezondheidswinst versus reproductieve autonomie).

### 2.2.2 Huidige praktijk van preconceptionele dragerschapsscreening

Op dit moment is preconceptioneel dragerschapsonderzoek beschikbaar voor wensouderparen die een vooraf bekend verhoogde kans hebben om dragerpaar te zijn. Dragerschapsonderzoek voor deze paren wordt vergoed vanuit de ziektekostenverzekering (al komt het wel ten laste van het eigen risico).<sup>8</sup> Binnen de richtlijn van de beroepsgroepen worden hoogrisicogroepen gedefinieerd op basis van etnische of geografische afkomst en/of verwantschap tussen partners (consanguïniteit), zie kader op de volgende pagina. Ook wanneer slechts een van beide partners tot een hoogrisicogroep behoort, geldt voor het paar een hogere kans om een dragerpaar te zijn van die specifieke aandoening(en) ten opzichte van andere paren met kinderwens uit de algemene bevolking. Deze hoogrisicogroepen worden alleen getest op dragerschap van aandoeningen waarop ze een verhoogde kans hebben. Consanguïne paren krijgen een bredere dragerschapstest aangeboden. Het testpanel dat bij hen wordt gebruikt (dat wil zeggen het pakket aan genvarianten waarop tegelijk wordt getest) omvat meer dan 2.000 genen.

Met uitzondering van het kinderwensspreekuur in Volendam maken hoogrisico-wensouderparen beperkt gebruik van de mogelijkheid van dragerschapsonderzoek. Veel van hen zullen niet weten dat die mogelijkheid bestaat of ze zijn zich niet bewust van hun verhoogde kans. Een zorgverlener kan hen daar wel op wijzen, maar dat gebeurt alleen als zich daar een gelegenheid (*opportunity*) voor aandient, bijvoorbeeld een



bezoek aan de zorgverlener voor een andere reden. Daar komt bij dat lang niet alle zorgverleners goed op de hoogte lijken te zijn van de richtlijn Preconceptie dragerschapsonderzoek voor hoogrisicogroepen.<sup>8</sup> Kortom, met het huidige zogeheten opportunistische screeningsaanbod worden de hoogrisicoparen onvoldoende bereikt.

Wensouderparen die niet tot een hoogrisicogroep behoren, kunnen op eigen kosten preconceptionele dragerschapsscreening laten uitvoeren in de klinisch genetische laboratoria van Amsterdam UMC en UMC Groningen.<sup>1</sup> Deze testen kunnen door klinisch genetici vanuit heel Nederland worden aangevraagd. De gebruikte testen en testpanels (het pakket aan genvarianten waarop tegelijk wordt getest) in Amsterdam en Groningen zijn niet gelijk. In Amsterdam wordt gescreend op 50 ernstige aandoeningen waarbij paren kunnen kiezen om eerst één partner of beide partners tegelijkertijd te testen (650 euro per test). Individuele uitslagen worden gerapporteerd. In Groningen wordt via getrainde huisartsen een test van 70 ernstige aandoeningen aangeboden (950 euro per paar). Wensouders kunnen zich in Groningen alleen als paar laten testen en krijgen ook uitsluitend een parenuitslag. In de laboratoria van Amsterdam en Groningen samen worden zo jaarlijks ongeveer 55 wensouderparen preconceptioneel getest (persoonlijke communicatie). Deze kleine aantallen zijn mogelijk te verklaren door weinig bekendheid en de hoge kosten.

### Hoogrisicogroepen

Mensen uit hoogrisicogroepen hebben een hoger dan gemiddelde kans om drager te zijn van een of meer (specifieke) ernstige erfelijke ziekten. Als een van de partners tot een hoogrisicogroep behoort, wordt het paar aangemerkt als hoogrisicopaar. Mensen kunnen behoren tot een hoogrisicogroep vanwege etnische of geografische afkomst en/of vanwege consanguïniteit (verwantschap tussen partners). Deze hogere kans geldt ook als de aandoening voor zover bekend nog niet eerder in de familie voorkwam.

Hoogrisicogroepen in de richtlijn<sup>8</sup> zijn:

- Paren afkomstig uit endemische malarialanden met een hogere kans op dragerschap van hemoglobinopathieën (Afrika (inclusief alle mensen met Afrikaanse afkomst), De Antillen, het Caribisch Gebied, Suriname, landen rondom de Middellandse Zee (onder andere Turkije en Marokko), Nabij- en Midden-Oosten (onder andere Syrië, Irak, Iran, Afghanistan), Soedan, China, Hong Kong, India en Zuidoost-Azië);
- Paren afkomstig uit de Ashkenazi-Joodse gemeenschap;
- Paren uit genetisch geïsoleerde gemeenschappen (zoals Volendam); en/of
- Consanguïne paren.

Mensen uit een hoogrisicogroep hebben een medische indicatie voor preconceptie dragerschapsonderzoek. Op basis hiervan wordt de test vergoed uit de ziektekostenverzekering, al komt die wel ten laste van het eigen risico. Er zijn geen heldere afspraken over het (al dan niet actief) informeren over, of het aanbieden van preconceptie dragerschapsonderzoek aan paren (of individuen) met kinderwens.



Een programmatisch aanbod aan de algemene bevolking van preconceptionele screening op dragerschap van een groot aantal ernstige aandoeningen biedt aanvullende voordelen ten opzichte van het huidige aanbod aan hoogrisicogroepen en screening op eigen verzoek. Ten eerste worden meer mensen in staat gesteld om zinvolle reproductieve keuzes te maken. Hierdoor wordt rechtvaardigheid bevorderd, in de zin van meer gelijke toegang tot genetische testen.<sup>28</sup> Verder kan het actief benaderen van doelgroepen bij een programmatisch aanbod aan hoogrisicogroepen problematisch zijn. Het identificeren van mensen op basis van hun (etnische) achtergrond of afkomst is nog niet zo eenvoudig, en zou als stigmatiserend ervaren kunnen worden. Mensen zijn zich niet altijd bewust van hun (etnische) achtergrond of afkomst (genetische overerving gaat vele generaties terug), en daarbij kunnen zorgverleners barrières ervaren in het correct identificeren van etniciteit en is de genetische diversiteit binnen gedefinieerde etnische groepen vaak erg groot.<sup>29,30</sup> Een populatiebreed programma omzeilt deze problemen en bereikt *en* hoogrisicogroepen *en* dragerparen zonder vooraf bekend verhoogde kans. Voorwaarde is dan wel dat het testpaneel aandoeningen bevat die relatief vaak voorkomen bij de hoogrisicogroepen.<sup>31</sup>



# 03 verantwoorde screening



Preconceptionele dragerschapsscreening op ernstige recessieve aandoeningen zou volgens de commissie kunnen voldoen aan de criteria voor verantwoorde screening. Er is sprake van een belangrijk gezondheidsprobleem (de screening is immers gericht op ernstige erfelijke aandoeningen), screening biedt zinvolle handelingsopties, er zijn betrouwbare en valide screeningstesten voor dragerschap beschikbaar en vrijwillige en goed geïnformeerde deelname zou in principe gerealiseerd kunnen worden. Daarmee kunnen veel van de zorgen die in de maatschappij leven over preconceptionele dragerschapsscreening volgens de commissie worden weggenomen. In hoeverre preconceptionele dragerschapsscreening voldoet aan de eisen van rechtvaardigheid, het vijfde criterium, zal afhangen van de vorm waarin de screening wordt aangeboden.

### 3.1 Zorgen in de samenleving

Uit het recente onderzoeksrapport van ZonMw blijkt dat paren met een kindwens over het algemeen positief zijn over een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening.<sup>32</sup> Een derde van de individuen in de vruchtbare leeftijd heeft interesse in deelname.<sup>33,34</sup>

Er bestaan in de samenleving echter ook fundamentele bezwaren tegen een populatiebreed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Deze bezwaren vertonen grote overlap met de bezwaren tegen prenatale screening op ernstige aangeboren aandoeningen.

Het eerste bezwaar is dat van een routinematig overheidsaanbod mogelijk maatschappelijke druk zou uitgaan om deel te nemen, wat het persoonlijk beslisproces van wensouders in de weg zou kunnen staan.<sup>35</sup> Hiervoor zijn echter geen concrete aanwijzingen in de wetenschappelijke literatuur gevonden, ook niet voor prenatale screening, die al langer wordt aangeboden aan de algemene bevolking.<sup>35</sup> Het bezwaar van maatschappelijke druk onderstreept volgens de commissie het belang van de garantie van een vrijwillige en goed geïnformeerde keuze (zie verderop).

Een tweede bezwaar is dat de waarschijnlijke afname van het aantal kinderen met ernstige aandoeningen door dragerschapsscreening beschouwd zou kunnen worden als het streven naar perfecte kinderen, waarbij de angst bestaat dat de screening zich op steeds mildere aandoeningen zal richten (glijdende schaal). Dit wordt ook weleens geformuleerd als een eugenetisch effect; een soort selectie van de gewenste populatie.<sup>36</sup> Eugenetica heeft echter betrekking op opgelegde maatregelen en staat dus in sterk contrast met de autonomiedoelstelling van de preconceptionele dragerschapsscreening,<sup>37</sup> zie paragraaf 2.1. Bovendien voorkomen de criteria voor verantwoorde screening dat er – in een streven naar perfect nageslacht - op steeds mildere aandoeningen wordt gescreend. Conform die criteria moet de screening gericht zijn op *ernstige* aandoeningen en op het aanbieden van *zinvolle* reproductieve keuzes ter voorkoming van ernstig leed, zie verderop.



Een derde bezwaar is dat preconceptionele dragerschapsscreening zou kunnen leiden tot discriminatie of stigmatisering van dragerparen en (ouders van) personen met een ernstige aandoening. Een veel geuite zorg is dat het zorgaanbod voor mensen met een ernstige aandoening zou verminderen en zich niet verder zou ontwikkelen. Op dit moment zijn er in de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen dat populatiebrede dragerschapsscreening leidt tot discriminatie, stigmatisering of minder acceptatie van mensen met een ernstige aandoening.<sup>1</sup> Uit het onderzoeksrapport van ZonMw komt naar voren dat er onder mensen met een recessieve aandoening en onder ouders van een kind met een recessieve aandoening overwegend draagvlak bestaat voor populatiebrede dragerschapsscreening. Het draagvlak is groter als er sprake is van een (zeer) ernstige aandoening.<sup>38</sup>

Een vierde bezwaar dat soms wordt geuit is dat preconceptionele dragerschapsscreening zou kunnen leiden tot medicalisering van de voortplanting en de kinderwens. Volgens deze zienswijze worden niet-medische verschijnselen, zoals de kinderwens, door het aanbod van dragerschapsscreening en de bijkomende handelingsopties te sterk binnen een medisch kader gepresenteerd.<sup>39</sup> Die zienswijze gaat er echter grotendeels aan voorbij dat medicalisering niet per definitie slecht is. In het geval van preconceptionele dragerschapsscreening kan medisch ingrijpen ernstig leed bij ouders of kinderen voorkomen.<sup>35,37,39</sup>

### 3.2 Criteria beoordelingskader

Voor de beoordeling van de vraag of een screeningsaanbod verantwoord is, heeft de Gezondheidsraad een aantal ethische criteria geformuleerd die zijn gebaseerd op de klassieke criteria van Wilson en Jungner.<sup>10,40</sup> Zo moet screening nut hebben: de voordelen voor de deelnemers moeten duidelijk opwegen tegen de altijd aanwezige nadelen. Dit wordt geoperationaliseerd in de volgende criteria:

- Het moet gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem.
- De screening moet zinvolle uitkomsten hebben in verband met het probleem waarop het onderzoek gericht is (gezondheidswinst of handelingsopties).
- Er moet een betrouwbare en valide screeningsmethode voorhanden zijn met een gewaarborgde kwaliteit.
- Deelname aan screening moet gebaseerd zijn op geïnformeerde, vrijwillige keuze.
- De screening moet rechtvaardig zijn (hieronder vallen toegankelijkheid en doelmatigheid).

Het beoordelingskader kan van toepassing zijn op de specifieke aandoeningen waarop gescreend kan worden, maar ook op het programma als geheel. Omdat er momenteel nog geen infrastructuur bestaat voor populatiebrede preconceptionele dragerschapsscreening, kan het beoordelingskader ook worden gebruikt om zicht te krijgen op de



manier waarop een verantwoord aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening vorm zou kunnen krijgen.

### 3.2.1 Een belangrijk gezondheidsprobleem

Preconceptionele dragerschapsscreening richt zich op het opsporen van dragerschap van ernstige erfelijke aandoeningen. Er bestaat geen uniforme definitie van het begrip ernst bij erfelijke aandoeningen. Of een erfelijke aandoening ernstig te noemen is, hangt onder meer af van de beleving van patiënten en ouders, de ervaring van zorgverleners en de behandelmogelijkheden.<sup>41</sup> De commissie duidt een erfelijke aandoening als ernstig - en dus als een belangrijk gezondheidsprobleem - als de aandoening ernstig leed voor het toekomstige kind en/of de toekomstige ouders veroorzaakt. Wat daarbij ook meeweegt is dat er voor veel ernstige erfelijke aandoeningen geen behandelmogelijkheden beschikbaar zijn, of slechts beperkte mogelijkheden, die vaak de ernst van de aandoening niet helemaal kunnen wegnemen. Erfelijke aandoeningen hoeven volgens de commissie niet vaak voor te komen om als een belangrijk gezondheidsprobleem aangemerkt te worden. De gevolgen van een kind met de aandoening zijn doorgaans verstrekkend. Dat de meeste erfelijke aandoeningen zeldzaam zijn is daardoor minder relevant. Overigens merkt de commissie op dat de kans om dragerpaar te zijn van een ernstige recessieve aandoening in de algemene bevolking aanzienlijk is, namelijk ongeveer 1% (hoogrisicogroepen uitgezonderd).<sup>6</sup> Bij elkaar

genomen is de groep van autosomaal recessieve aandoeningen verantwoordelijk voor een aanzienlijke sterfte en ziektelast.<sup>42</sup>

### 3.2.2 Zinvolle handelingsopties

Het doel van preconceptionele dragerschapsscreening is wensouders zinvolle keuzes bieden over het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening. Daarvoor zou de screening zich moeten richten op aandoeningen met een grote impact op de kwaliteit van leven, waarbij het aannemelijk is dat kennis over dragerschap de reproductieve beslissingen van wensouders in sterke mate zou beïnvloeden.<sup>2</sup> Dragerparen die via screening zijn geïdentificeerd kunnen het risico accepteren of kiezen voor PGT, gebruik van donorgameten, prenatale diagnostiek en het afzien van genetisch eigen kinderen. De commissie meent dat preconceptionele dragerschapsscreening daarmee voldoet aan het criterium voor zinvolle handelingsopties.

Om zinvolle keuzes te waarborgen zijn aanvullende voorwaarden van toepassing. Die hebben betrekking op de kenmerken van de aandoeningen waarnaar gezocht wordt. Bijvoorbeeld, zekerheid over de ernst van de aandoening (de mate waarin het genotype geassocieerd is met een ernstig beloop), of een aandoening een variabele expressie heeft en de leeftijd waarop de aandoening tot uiting komt.





**Onzekerheid over klinische relevantie**

Onzekerheden kunnen ontstaan indien niet alleen varianten die (waarschijnlijk) ziekteveroorzakend zijn teruggekoppeld worden (zogenaamde klasse 4- en 5-varianten), maar ook varianten met onbekende, onzekere of onduidelijke klinische relevantie (klasse 3-varianten). Terugkoppeling van klasse 3-varianten dient vermeden te worden omdat het geen goede basis biedt voor geïnformeerde besluitvorming. Immers, als het kind de genetische variant(en) zou erven, kan geen zekerheid of duidelijkheid gegeven worden over beloop of ernst van de aandoening. In de huidige praktijk van preconceptionele dragerschapsscreening voor hoogrisicogroepen zijn deze klassen redelijk goed van elkaar te onderscheiden, hoewel er altijd sprake blijft van een onzekerheidsmarge.

**Variabele expressie en penetrantie**

Verschillende varianten in hetzelfde gen kunnen leiden tot verschil in de mate van ernst van de aandoening tussen individuen met de aandoening. Ook als er sprake is van dezelfde genvariant kunnen er toch verschillen zijn in de uitingvormen. Bij de ene persoon veroorzaakt de afwijking andere of mildere gezondheidsproblemen dan bij de andere persoon. Dit wordt variabele expressie genoemd. Ook hoeft bij mensen met dezelfde aanleg de ziekte die niet altijd tot uiting te komen. Dat fenomeen wordt gereduceerde penetrantie genoemd: er is wel een ziekteveroorzakende genetische variant aanwezig, maar die leidt niet altijd tot

ziekte. Kennis over dragerschap van dergelijke genvarianten leidt tot onzekerheid over de consequenties van de testuitslag en compliceert de besluitvorming.<sup>43</sup> Variabele expressie en gereduceerde penetrantie zijn vooral geassocieerd met autosomaal dominante aandoeningen, terwijl bij preconceptionele dragerschapsscreening wordt gescreend op autosomaal recessieve aandoeningen, waarvoor dit veel minder geldt. Bij recessieve aandoeningen waarvoor dit wel geldt, kunnen bij de analyse, rapportage en/of terugkoppeling keuzes worden ingebouwd om de kans op uitslagen met onzekerheid over de ernst van de aandoening zo klein mogelijk te maken.

**Symptomen niet later dan de kinderleeftijd**

Volgens de commissie zou screening zich moeten beperken tot dragerschap van aandoeningen die zich niet later dan de kinderleeftijd uiten. Dit standpunt wordt in verschillende richtlijnen uitgedragen, om twee redenen.<sup>18</sup> De eerste is het recht van het toekomstige kind op een open toekomst (informatieprivacy). Het kind moet er zelf voor kunnen kiezen om genetische informatie wel of niet te ontvangen, in plaats van al vanaf de geboorte op de hoogte te zijn van (het risico op) toekomstige ziekte.<sup>44,45</sup> In het geval van dragerschapsscreening kan dit recht alleen geschaad worden in situaties waarin er daadwerkelijk een kind geboren wordt dat later de aandoening ontwikkelt. Om toekomstige kinderen in die situaties te beschermen, lijkt deze algemene voorwaarde voor de dragerschapsscreening gerechtvaardigd. Daarnaast zijn de voordelen van het



screenen op een aandoening die pas later in het leven tot uiting komt minder evident, waardoor counseling van wensouders ook complexer is.

### 3.2.3 Betrouwbare en valide screeningsmethode

Een belangrijke voorwaarde voor verantwoorde screening is dat er een betrouwbare en valide screeningsmethode voorhanden is.

Dragerschapsscreening vindt voor de meeste aandoeningen plaats op basis van DNA-onderzoek. Die methode is zekerder dan bij de meeste andere vormen van screening, waarbij meestal wordt gekeken naar biomarkers (indicatoren in bijvoorbeeld het bloed). Doordat die om verschillende redenen afwijkend kunnen zijn, is er een risico op discordante uitslagen, oftewel afwijkende uitslagen die uiteindelijk niet veroorzaakt bleken te worden door een ziektebeeld. Bij DNA-onderzoek is de kans daarop zeer klein.

Dat neemt niet weg dat genetische screening gepaard gaat met eigen onzekerheden, die sterk afhangen van de gekozen screeningsmethode en het terugkoppelingsbeleid. Bovendien, de uitslag geen dragerpaar wil alleen zeggen dat het geteste paar geen dragerpaar is voor de genvarianten waarop getest is. Zij kunnen nog steeds dragerpaar zijn van varianten in genen die niet onderzocht zijn, van klasse 3-varianten die niet gerapporteerd zijn maar die toch tot ziekte leiden, of van varianten in genen die wel onderzocht zijn, maar waarbij de betreffende variant niet detecteerbaar is met de gebruikte techniek. Het is daarom belangrijk dat

in de counseling wordt besproken dat de kans op een kind met een genetische aandoening weliswaar kleiner is na een normale testuitslag, maar niet uitgesloten.

Een veelgebruikte methode voor dragerschapsscreening is gericht testen door middel van een genpanel. Deze methode heet *targeted testing*. Hiermee wordt alleen gescreend op genen of specifieke varianten voor bepaalde aandoeningen.<sup>46</sup> Een nieuwere manier van screenen gaat met behulp van *whole exome sequencing* (WES), waarbij van alle bekende eiwitcoderende genen in het genoom data gegenereerd worden. Door daarna gebruik te maken van een analysefilter kan een selectie gemaakt worden van een lijst van specifieke genen waarop het onderzoek gericht is en alleen van deze genen komen data ter beschikking voor analyse.<sup>46</sup>

Omdat een WES-gebaseerde techniek met analysefilters het meest flexibel is, acht de commissie die op dit moment het meest geschikt voor een populatiebrede screening. Bij WES kan, door aanpassing van het analysefilter, het testpanel makkelijk worden gewijzigd. De kans op nevenbevindingen neemt over het algemeen toe met het aantal genen dat in een testpanel wordt opgenomen, dit geldt zowel voor een *targeted test* als een WES-gebaseerde test. In de context van screening zijn nevenbevindingen alle niet-gezochte testuitkomsten die niet relevant zijn voor de vroege opsporing van de aandoeningen waarop het screeningsaanbod is gericht.<sup>40</sup> Welke bevindingen gelden als nevenbevindingen hangt samen



met de afbakening van het testpanel. Omdat het aantal genen met een WES-gebaseerde test meestal groter is dan met een *targeted test*, is de kans dus groter. De stringentie van het analysefilter en/of afspraken over terugkoppeling van specifieke varianten kan het aantal nevenbevindingen beperken. De commissie is zich ervan bewust dat niet alle aandoeningen die voor opname in het testpanel in aanmerking zouden kunnen komen, met de huidige WES-techniek geïdentificeerd kunnen worden.

Dragerschap van hemoglobinopathieën – en dan met name  $\alpha$ -thalassemie, waarbij de genetische oorzaak grote deleties in de HBA1/2-genen omvat – kan momenteel slechts beperkt met beide technieken worden aangetoond. Dit kan waarschijnlijk betrouwbaarder met een aantal relatief eenvoudige laboratoriumbepalingen en een (goedkopere) Hb-typing bepaald worden.<sup>8</sup>

Alles overziend meent de commissie dat er betrouwbare en valide screeningmethoden bestaan voor dragerschap op ernstige erfelijke aandoeningen. Welke daarvan het meest geschikt zijn voor implementatie in een landelijk programma zal afhangen van het gekozen screeningspanel en de technische uitvoerbaarheid.

### 3.2.4 Deelname is gebaseerd op vrijwillige en geïnformeerde keuze

Het is noodzakelijk dat wensouders geïnformeerd en vrijwillig kunnen bepalen om wel of niet mee te doen aan de screening. Het principe van geïnformeerde toestemming is een kernbepaling uit de Wet op de

geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), bestaande uit een informatieplicht en toestemmingsvereiste.<sup>10</sup> Een populatiebreed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening kan volgens de commissie ook aan dit criterium voldoen. Gegeven de autonomiedoelstelling behoeft de vrijwillige en geïnformeerde keuze wel extra aandacht. Dit betekent dat de counseling voorafgaand aan de screening zoveel mogelijk op een niet-sturende manier moet plaatsvinden.<sup>10</sup> Het risico van 1 op 4 (25%) op een aangedaan kind bij iedere zwangerschap in geval van een dragerpaar is kennis die niet elk wensouderpaar voor zichzelf als zinvol zal beschouwen. Daarom moeten wensouders voldoende ruimte ervaren om na deze counseling niet te kiezen voor een dragerschapstest. Ook is het van belang dat wensouderparen zich realiseren dat de uitkomst van de screening hen voor een complexe beslissing met ingrijpende gevolgen kan stellen.

Uit onderzoek blijkt dat diverse aspecten kunnen bijdragen aan een geïnformeerde deelname aan preconceptionele dragerschapsscreening: training van zorgverleners zoals bijvoorbeeld huisartsen of verloskundigen, langere counseling en meerdere consulten.<sup>47</sup> Binnen het landelijk programma voor prenatale screening is hier al ervaring mee.<sup>48</sup>

Het is van essentieel belang dat wensouders op geen enkele manier druk ervaren om deel te nemen. De commissie heeft geen concrete aanwijzingen in de wetenschappelijke literatuur gevonden dat die druk zou



ontstaan, ook niet vanuit de langer bestaande prenatale screening.<sup>35</sup> Het blijft echter van belang om te evalueren in welke mate wensouders druk ervaren en welke factoren hierin een rol spelen, maar ook in hoeverre wensouders een daadwerkelijk geïnformeerde keuze maken.

Uit de literatuur blijkt dat de meeste wensouderparen kennis over dragerschap die zij voor een eventuele zwangerschap krijgen, gebruiken om hun beslissingen rond gezinsplanning aan te passen.<sup>49</sup> Het maken van deze keuzes is complex en kan leiden tot stress en verdriet bij de dragerparen op de korte termijn. Daarom is het essentieel om te waarborgen dat ieder dragerpaar bij bewezen dragerschap adequate counseling ontvangt van een klinisch geneticus.<sup>50</sup> Binnen deze counseling dient een aanbod te zijn van zowel psychologische ondersteuning als informatievoorziening over wat het dragerschap betekent en welke reproductieve keuzes mogelijk zijn. Ook hier is een niet-sturende presentatie van opties belangrijk, zodat de dragerparen de vrijheid voelen om een persoonlijke keuze te maken, toegepast op hun eigen levensomstandigheden en mogelijkheden.

Een aandachtspunt in de counseling is verder om te voorkomen dat er valse geruststelling ontstaat. Bij de uitslag geen dragerpaar kunnen wensouderparen denken dat het krijgen van een kind met een ernstige aandoening door de screening uitgesloten is, terwijl veel ernstige aangeboren aandoeningen niet met een dragerschapstest aan het licht kunnen worden gebracht. Wensouderparen zouden zelfs kunnen denken

dat zij meer in het algemeen minder risico's hebben rondom zwangerschap en geboorte.<sup>1,51</sup>

Tot slot wijst de commissie op de morele complexiteit van preconceptionele dragerschapsscreening in de voortplantingsgeneeskunde. Zorgverleners hebben een eigen verantwoordelijkheid voor het welzijn van de kinderen die met medische technieken tot ontstaan worden gebracht. In uitzonderlijke situaties kan de vraag rijzen hoe die verantwoordelijkheid zich verhoudt tot de reproductieve keuzes die minder fertiele paren (mogen) maken naar aanleiding van een dragerschapstest.<sup>52</sup>

### 3.2.5 Rechtvaardigheid

Voor een verantwoord overheidsaanbod moet preconceptionele dragerschapsscreening niet alleen voldoen aan een gunstige verhouding tussen voor- en nadelen, geoperationaliseerd in de eerste vier criteria, maar ook aan vereisten van rechtvaardigheid, het vijfde criterium. Het gaat daarbij zowel om formele als om distributieve rechtvaardigheid. Een screeningsaanbod is in formele zin rechtvaardig als het toegankelijk is voor alle mensen in de doelgroep. Distributieve rechtvaardigheid houdt in dat de screening doelmatig gebruikmaakt van schaarse middelen.

### Toegankelijkheid

In het kader van rechtvaardigheid heeft de overheid een inspanningsverplichting om het programma toegankelijk te maken voor de gehele



doelgroep, in dit geval alle wensouderparen. Alleen een programmatisch aanbod—dat wil zeggen, een aanbod waarmee wordt getracht alle paren in Nederland met kinderwens systematisch te bereiken—stelt een zo groot mogelijk aantal mensen in staat om zinvolle reproductieve keuzes te maken.<sup>1,28</sup> Ongelijke toegang tot screening zou ertoe kunnen leiden dat slechts een deel van de doelgroep gebruik kan maken van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden, met gevolgen voor hun levensplannen en maatschappelijke mogelijkheden.<sup>1</sup> Dat lijkt op dit moment het geval in Nederland. Met het huidige opportunistische screeningsaanbod worden hoogrisicoparen onvoldoende bereikt. En wensouderparen zonder vooraf bekend verhoogde kans moeten zelf een aanzienlijk bedrag betalen als ze een dragerschapstest willen laten uitvoeren. Het zelf dragen van de kosten is één van de factoren die ongelijke toegang bevorderen, naast bijvoorbeeld verschillen in gezondheidsvaardigheden. Deze factoren kunnen bijdragen aan (vergroting van bestaande) gezondheidsverschillen en sociaaleconomische ongelijkheid. Om gelijke toegang zo veel mogelijk te waarborgen is een vergoeding van de test en de bijkomende counseling een belangrijke voorwaarde. Eigen betaling werpt namelijk een extra drempel op voor een deel van de doelgroep. Omdat de screening wordt aangeboden vanwege het belang ervan voor de doelgroep als geheel, betekent dat een serieus te nemen rechtvaardigheidsprobleem.<sup>1</sup> Eigen betaling is waarschijnlijk een van de verklaringen voor de lagere deelname aan prenatale screening door zwangeren uit minderheids-groepen en groepen met een lagere sociaaleconomische status in

Nederland.<sup>53</sup> Bovendien zou eigen betaling onterecht de indruk wekken dat de screening als minder belangrijk wordt beschouwd.<sup>54</sup>

Uitsluitend vergoeding van de screening is echter niet voldoende voor gelijke toegang. Dat blijkt wel uit het huidige bereik van het screeningsaanbod voor hoogrisicogroepen. Daadwerkelijk gelijke toegang wordt pas gerealiseerd wanneer alle mensen in de doelgroep op systematische wijze bereikt worden met informatie over het aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Dat is voor preconceptionele dragerschapsscreening echter complex. Omdat het hebben van een kinderwens veranderlijk kan zijn en vaak privé wordt gehouden, is het onmogelijk om alle wensouderparen gericht uit te nodigen. Als het streven is om iedereen in de doelgroep te bereiken (alle wensouderparen), zal het aanbod ‘overinclusief’ moeten zijn: er zullen meer mensen dan alleen de doelgroep op de hoogte gesteld moeten worden, bijvoorbeeld iedereen in de vruchtbare leeftijd. Bovendien zal het programma ook actief moeten inzetten op mensen met lagere gezondheidsvaardigheden of laaggeletterden en op het benaderen van moeilijk bereikbare groepen. In het actieprogramma Kansrijke Start van het ministerie van VWS is hier al ervaring mee opgedaan voor preconceptionele gezondheid in het algemeen. Met verschillende initiatieven wordt momenteel ingezet op bewustwording bij vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd over preconceptionele gezondheid, juist bij kwetsbare wensouders.



**Doelmatigheid**

De doelmatigheid van de screening wordt bepaald door de verhouding tussen de ingezette middelen en de opbrengst die met die ingezette middelen wordt behaald.

**Ingezetten middelen (kosten)**

Een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening aan alle wensouders in Nederland gaat onvermijdelijk gepaard met kosten. Hoe hoog die kosten precies zijn, vergt nadere uitwerking. Het gaat in ieder geval om laboratoriumkosten en extra zorgpersoneel voor informatie voorafgaand aan de test en voor de counseling achteraf, middelen die nodig zijn voor het garanderen van gelijke toegang (bereik en voorlichting) en om de kosten voor de handelingsopties (zoals ivf/ICSI-procedures, PGT). Vanwege vergoeding uit publieke middelen vereist verantwoorde screening dat deze kosten gerechtvaardigd kunnen worden in termen van een rechtvaardige verdeling van schaarse middelen in de zorg.

**Opbrengst**

De opbrengst van preconceptionele dragerschapsscreening bestaat uit het verhogen van reproductieve autonomie van wensouderparen. Dat is een uitkomst die moeilijk te bepalen is.<sup>55</sup> Voor reproductieve screening wordt een dergelijke, niet-kwantificeerbare uitkomst breed geaccepteerd. Dat geldt bijvoorbeeld ook voor prenatale screening op ernstige aangeboren afwijkingen.

Een maat die volgens de commissie toch enigszins inzicht geeft in de omvang van de opbrengst, is het percentage paren wier reproductieve autonomie met de screening wordt vergroot. Voor de NIPT geldt bijvoorbeeld dat ongeveer 0,5% van de paren die de test laten uitvoeren daardoor basis hebben voor zinvolle handelingsopties (in 0,5% van de geteste zwangerschappen was de NIPT afwijkend).<sup>56</sup> Bij dragerschapsscreening gaat het om het percentage wensouderparen dat door de screening geïnformeerd wordt over dragerschap, en op basis daarvan een weloverwogen keuze maakt rondom de voortplanting. Dat percentage hangt af van het percentage wensouderparen in de algemene bevolking dat drager is van de geteste aandoeningen, en dus van de grootte van het testpanel. Bij een breed testpanel zou de screening ongeveer 1% van de geteste wensouderparen identificeren als dragerpaar. Dat is exclusief de wensouderparen met een vooraf bekend verhoogde kans om dragerpaar te zijn. Overigens kunnen wensouderparen die geen dragerpaar blijken te zijn voor de geteste aandoeningen dat ook als een voordeel van de screening ervaren, maar dat wordt niet gezien als opbrengst in termen van reproductieve autonomie.

Naast het percentage geïdentificeerde dragerparen kan de deelnamegraad een indicatie geven van de opbrengst. De deelnamegraad maakt in principe niet uit voor het te behalen doel van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden, maar een zeer lage deelnamegraad kan wel problematisch zijn. Dit kan er namelijk op wijzen dat de behoefte



bij de doelgroep beperkt is, wat de doelmatigheid van een groot programma - in de zin van proportionaliteit - twijfelachtig maakt.

Er is op verschillende manieren onderzoek gedaan naar de te verwachten deelnamegraad. In Nederland is in 2014 en 2016 met drie grootschalige vragenlijststudies het draagvlak onderzocht voor populatiebrede dragerschapsscreening op meerdere aandoeningen. Het percentage respondenten dat aangaf de intentie te hebben om deel te nemen aan de screening was respectievelijk 18%, 31% en 34%.<sup>33,34,57</sup> Uit een internationale review van twaalf recente studies bleek dat tussen de 32% en 76% van de respondenten geïnteresseerd zou zijn in dragerschapsscreening op een groot aantal aandoeningen, als hen die mogelijkheid geboden zou worden. De kanttekening bij deze getallen is dat intentie verschilt van gedrag. Niet iedereen die een intentie uitspreekt zal desgevraagd ook daadwerkelijk deelnemen aan de screening.

De deelname bij een daadwerkelijk (onderzoeks)aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening varieert. De deelname in de Verenigde Staten varieerde van 8% tot 50%, waarbij het percentage sterk beïnvloed werd door de doelgroep, de timing van het aanbod en de kosten.<sup>58</sup> In een pilotonderzoek naar een populatiebreed aanbod in België zei 63% van de respondenten (151 niet-zwangere vrouwen in vruchtbare leeftijd) preconceptionele dragerschapsscreening te overwegen als het zou worden aangeboden.<sup>59,60</sup> De test werd vervolgens gratis aangeboden

en 54% van de respondenten maakte gebruik van dat aanbod. In Australië loopt sinds 2019 vanuit de grootste landelijke studie naar preconceptionele dragerschapsscreening, bekend onder de naam *Mackenzie's Mission*. Dit onderzoek richt zich op dragerschapsscreening bij ongeveer 9000 wensouderparen uit de algemene bevolking.<sup>22,61</sup> Het doel van deze studie is om verschillende psychosociale, ethische en financiële aspecten van preconceptionele dragerschapsscreening in een door de overheid gefinancierd programma te onderzoeken. De resultaten van dit pilot-onderzoek zijn nog niet volledig beschikbaar.

In Nederland zijn drie grote pilotstudies uitgevoerd naar een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening aan mensen in de vruchtbare leeftijd. Het screeningsaanbod betrof respectievelijk hemoglobinopathieën en CF<sup>62</sup>, 50 verschillende ernstige aandoeningen<sup>63</sup> en CF.<sup>64</sup> De potentiële deelnemers zijn regionaal geïdentificeerd in de basisadministratie personen (BRP) of via huisartsregistraties, en per brief uitgenodigd om deel te nemen aan een onderzoek naar preconceptionele dragerschapsscreening.<sup>63-65</sup> Het percentage in aanmerking komende wensouderparen onder de respondenten in de studies was ongeveer 20-40%.<sup>62-64</sup> De overige respondenten hadden bijvoorbeeld geen kinderwens of geen partner. Van de totale aangeschreven groep nam tussen 1,5-3% deel aan het onderzoek.<sup>62-64</sup> Deelname betekent dat wensouderparen na counseling ook de test ondergingen. De deelnamegraad onder de 20-40% respondenten die in aanmerking kwamen (mensen met een kinderwens



en partner) was respectievelijk 3% (hemoglobinopathieën en CF),<sup>62</sup> 15% (50 ernstige aandoeningen)<sup>63</sup> en 9-25% (CF).<sup>64</sup>

Op basis van bovenstaande gegevens schat de commissie dat 20% van de wensouderparen in de algemene bevolking gebruik zal maken van het aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening en dat van die 20% zo'n 80% na counseling screening zal ondergaan.

Op basis van deze schatting van de te verwachten deelnamegraad en een schatting van het aantal wensouderparen, kan een schatting gemaakt worden van het te verwachten aantal geïdentificeerde dragerparen.

Een zeer grove schatting is dat jaarlijks 100.000 tot 175.000 paren zonder kinderen binnen 1 of 2 jaar willen beginnen met zwanger proberen te worden. Als van hen 1 op de 6 kiest voor dragerschapsscreening (20% gaat in op het aanbod en daarvan ondergaat 80% werkelijk de test), zullen – uitgaande van een risico van 1% om dragerpaar te zijn - jaarlijks 160 tot 660 dragerparen worden geïdentificeerd, zie kader. Ter vergelijking: in 2021 werd met de niet-invasieve prenatale test (NIPT) bij 326 zwangerschappen een aanwijzing voor downsyndroom bij het kind gevonden, bij 86 zwangerschappen een aanwijzing voor edwardssyndroom en bij 94 zwangerschappen een aanwijzing voor patausyndroom.<sup>56</sup> Voor de neonatale hielprikscreening geldt dat die jaarlijks ongeveer 200 pasgeborenen met een ernstige, behandelbare aandoening opspoot.

De belangstelling voor preconceptionele dragerschapsscreening zou kunnen toenemen naarmate er meer bekendheid is over de screening (zoals bij de prenatale screening op ernstige aangeboren aandoeningen), maar of dat daadwerkelijk zo zal zijn is op voorhand niet te zeggen.

In hoofdstuk 4 gaat de commissie dieper in op de uitdagingen rond het bereiken van de doelgroep.

Het rekenvoorbeeld gaat uit van een optimaal bereik, dat wil zeggen dat het programma erin slaagt om (bijna) alle wensouderparen te bereiken met de vraag of ze belangstelling hebben voor dragerschapsscreening. Het rekenvoorbeeld maakt duidelijk dat dit getal gepaard gaat met een grote onzekerheid. Bovendien, een percentage dragerparen van ongeveer 1% geldt voor de algemene bevolking waarbij hoogrisicogroepen niet zijn meegerekend<sup>6</sup> Het percentage ligt waarschijnlijk hoger als hoogrisicogroepen worden meegerekend,<sup>7</sup> maar hoeveel hoger is niet bekend. Hoeveel dragerparen worden geïdentificeerd hangt ook af van de grootte van het testpanel. Daarnaast zal deelname aan de counseling en test sterk afhankelijk zijn van allerlei factoren, zoals het bereik, uitleg en begrip, hoe laagdrempeligheid deelname is en of mensen zelf voor de test moeten betalen. Er kunnen verschillende barrières zijn die wensouderparen beletten om mee te doen.

Uit onderzoeken is niet op te maken hoeveel dragerparen worden geïdentificeerd met preconceptionele dragerschapsscreening in de





algemene bevolking. Studies vinden vaak geen dragerparen omdat de geteste populaties daarvoor te klein zijn. In de Belgische pilotstudie (n=82 geteste paren) en de Groningse studie (n=117 geteste paren) werden geen dragerparen geïdentificeerd.<sup>59,66</sup>

### Toelichting op schattingen te verwachten opbrengst

#### Schatting omvang van de doelgroep

Eén manier om een idee te krijgen van het aantal wensouderparen in Nederland, is aan de hand van het geboortecijfer. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 170.000 kinderen geboren. Als al die ouderparen een actieve kinderwens zouden hebben gehad, zouden zij 80% van het totaal aantal wensouders in dat jaar vormen. Na 1 jaar zijn 2 van de 10 wensouderparen namelijk (nog) niet in verwachting. Het totaal aantal wensouderparen in dat jaar zou dan ongeveer 215.000 wensouderparen zijn. Een deel van de kinderen zal echter ongepland zijn; die ouders behoren achteraf gezien niet tot de doelgroep van preconceptionele dragerschapsscreening. Een zeer klein deel van de geplande zwangerschappen wordt om medische redenen afgebroken.

Een andere weg om het aantal wensouderparen te achterhalen, is via het aantal mensen in de vruchtbare leeftijd. Geschat wordt dat 20-40% van de paren in de vruchtbare leeftijd een (overigens niet per se actieve) kinderwens heeft.<sup>62-64</sup>

Er zijn ongeveer 4,4 miljoen mannen en vrouwen in de leeftijd van 20 tot en met 40 jaar (bron: Centraal Bureau voor de Statistiek). Als driekwart van die 2,2 miljoen vrouwen een relatie heeft, komt dat neer op 1,6 miljoen paren in de vruchtbare leeftijd. Gerekend met een percentage van 20%, zou het gaan om ongeveer 330.000 wensouderparen.

De doelgroep voor preconceptionele dragerschapsscreening bestaat uit wensouders die in het screeningsjaar een dragerschapstest willen laten uitvoeren. De commissie vooronderstelt dat hoe minder actief de kinderwens is (bijvoorbeeld, een kinderwens over 2 jaar of meer), hoe minder geneigd paren zijn om binnen afzienbare tijd dragerschapsscreening te ondergaan. Een tweede vooronderstelling is dat hoe langer de screening bestaat, hoe minder wensouderparen deelnemen die al kinderen hebben (zij zullen zich, indien gewenst, al hebben laten screenen voorafgaand aan een eerdere zwangerschap). Op termijn zullen veruit de meeste deelnemers nog geen kinderen hebben. Jaarlijks worden ongeveer 75.000 eerste kinderen geboren. De commissie verwacht dat het aantal wensouderparen dat structureel per jaar tot de doelgroep zal behoren, zeker lager ligt dan 330.000 paren en ook lager dan 215.000 paren, en iets hoger dan 75.000. Voor het gemak wordt in de volgende stap van de schatting uitgegaan van 100.000 wensouderparen op jaarbasis.

#### Schatting aantal deelnemers en geïdentificeerde dragerparen

Wanneer 20% van de geschatte 100.000 wensouderparen naar een counselingsgesprek gaat en wanneer 80% van die paren na een counselingsgesprek preconceptionele dragerschapsscreening ondergaat, zou het gaan om ongeveer 16.000 paren. Van die paren zal ongeveer 1% dragerpaar zijn voor een aan-doening waarop getest is. Dat zijn 160 dragerparen. Een deel van de dragerparen zal ten tijde van de testuitslag al zwanger zijn. Het aantal dragerparen waarvoor het brede scala aan reproductieve handelingsopties nog beschikbaar is zal daarmee iets lager liggen. Als het percentage deelnemers aan de counseling met meer bekendheid zou stijgen naar bijvoorbeeld 30% van alle wensouderparen, zou de screening naar schatting 240 dragerparen identificeren.



**Schatting over een andere boeg**

Bovenstaande stappen leiden tot een schatting van tussen de 160 en 240 geïdentificeerde dragerparen. Langs een andere route komt de schatting uit op tussen de 220 en 660 paren. Die schatting gaat uit van het aantal respondenten in de drie Nederlandse studies. In die studies nam tussen de 1,5% en 3% van de vrouwen in vruchtbare die per brief persoonlijk werden uitgenodigd deel aan het onderzoek.<sup>62-64</sup> Dit zou kunnen betekenen dat als alle ongeveer 2,2 miljoen vrouwen in Nederland tussen de 20 en 40 jaar worden uitgenodigd met hun partner, 33.000 (1,5%) tot 66.000 (3%) wensouderparen een dragerschapstest ondergaan. Van hen zal 330 tot 660 dragerpaar zijn voor een aandoening waarop getest is (uitgaande van 1% risico). Het aantal wensouderparen wordt in dit rekenvoorbeeld geschat op ongeveer 175.000 paren; de verwachting is namelijk dat 40% van de respondenten (20% van 2,2 miljoen vrouwen) tot de doelgroep behoort.

**Grove schatting van de te verwachten opbrengst**

Aan de hand van verschillende manieren van schatten, die allemaal veel onzekerheden kennen, verwacht de commissie dat er jaarlijks enkele honderden dragerparen geïdentificeerd kunnen worden. Op basis van een grove schatting van tussen de 100.000 en 175.000 wensouderparen per jaar, en ervan uitgaande dat 1 op de 6 na counseling kiest voor dragerschapsscreening, zullen jaarlijks naar verwachting 160 tot 660 dragerparen worden geïdentificeerd.

**Kosteneffectiviteit**

Of de opbrengst in termen van geïdentificeerde dragerparen opweegt tegen de ingezette middelen betreft een kwalitatieve afweging.

Een kosteneffectiviteitsanalyse wordt voor screening vaak gedaan om de doelmatigheid in cijfers uit te drukken. Voor screening gericht op gezondheidswinst wordt de kosteneffectiviteit bijvoorbeeld uitgedrukt in euro's per QALY. Bij reproductieve screening is het bepalen van de kosteneffectiviteit echter een stuk complexer, omdat de reproductieve keuzemogelijkheden zich niet zomaar laten uitdrukken in bespaarde kosten. Pogingen om dat toch te doen liggen ethisch gevoelig. Zo zijn er verschillende studies gedaan die de kosteneffectiviteit van dragerschapsscreening hebben beschreven en waarin is meegewogen dat screening kan leiden tot minder kosten door minder geboortes van kinderen met ernstige aandoeningen.<sup>67-69</sup> De commissie benadrukt dat dat nooit het doel van de screening mag zijn en dus niet als opbrengst beschouwd kan worden. Het kan louter als te kwantificeren neveneffect meegenomen worden in de afweging van prioriteiten.



# 04 uitvoeringsaspecten



Het is een uitdaging om alle wensouderparen in de algemene bevolking te bereiken met een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening. Een passende context om het aan te bieden is het preconceptiezorgconsult, onder de voorwaarde dat de doelgroep daar laagdrempelig haar weg naartoe kan vinden. Actief aangeboden preconceptiezorg, die dan vervolgens wordt gecombineerd met een aanbod van dragerschapsscreening, zou daar speciaal voor moeten worden opgezet. Een andere benadering is om mensen in de vruchtbare leeftijd primair dragerschapsscreening aan te bieden en daar desgewenst ook preconceptiezorg bij te leveren.

#### **4.1 Aanbodgestuurde preconceptiezorg gecombineerd met dragerschapsscreening**

Een passende manier waarop de doelgroep voor dragerschapsscreening geïdentificeerd en benaderd zou kunnen worden is via algemene preconceptiezorg. Preconceptiezorg betreft het geheel aan maatregelen ter bevordering van de gezondheid van de aanstaande moeder en haar kind, die – willen ze effectief zijn – bij voorkeur vóór de conceptie moeten worden genomen.<sup>9</sup> Binnen de preconceptiezorg is niet alleen aandacht voor leefwijze (onder andere voeding en genotmiddelen), maar ook voor woon- en arbeidsomstandigheden, (chronische) ziekten, geneesmiddelengebruik en het bespreken van genetische risico's. Preconceptiezorg heeft verschillende vormen die elkaar aanvullen. Sommige zijn op individuele

wensouders gericht, bij andere worden bijvoorbeeld alle mensen in de vruchtbare leeftijd collectief aangesproken.<sup>9</sup>

Een vorm van preconceptiezorg is het preconceptiezorgconsult (soms ook wel kinderwensspreekuur genoemd). In het preconceptiezorgconsult bekijkt de zorgverlener samen met het wensouderpaar welke maatregelen er genomen kunnen worden om zo gezond mogelijk zwanger te worden. Adviezen en voorlichting hebben niet alleen betrekking op voeding en leefstijl, maar bijvoorbeeld ook op medicatiegebruik en het in kaart brengen van genetische risico's.<sup>70</sup>

De commissie meent dat het preconceptiezorgconsult een passende context zou kunnen zijn voor het aanbieden van preconceptionele dragerschapsscreening. De combinatie van screening en preconceptiezorg ligt voor de hand omdat ze beide betrekking hebben op de gezondheid van het toekomstige kind, en het bespreken van eventuele genetische risico's. Het voordeel van de koppeling van dragerschapsscreening aan algemene preconceptiezorg is dat de doelgroep zichzelf selecteert: mensen die een afspraak maken voor een preconceptiezorgconsult hebben een actieve kinderwens. Een ander voordeel is dat een gecombineerd aanbod mogelijk doelmatiger is dan een separaat screeningsaanbod. De infrastructuur voor het bereiken van de doelgroep komt namelijk op rekening van de algemene preconceptiezorg. Op onderdelen is aangetoond dat preconceptiezorg kosteneffectief is (begeleiding bij stoppen met roken,



persoonlijk advies foliumzuursuppletie, preconceptiezorg voor vrouwen met diabetes).<sup>9</sup> De verwachting is dat een geïntegreerd preconceptiezorgconsult zwangerschapsuitkomsten positief beïnvloedt, kosteneffectief is en mogelijk zelfs kostenbesparend zou kunnen zijn.<sup>71-73</sup>

### Mogelijke uitdagingen

De belangrijkste uitdaging is dat het op dit moment nog ontbreekt aan actief aangeboden preconceptiezorg. In 2007 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd een centraal gecoördineerd programma voor preconceptiezorg op te zetten, omdat daarmee de meeste wensouders bereikt zouden kunnen worden. Een dergelijk programma is er echter niet gekomen.<sup>9</sup> Preconceptiezorg vindt momenteel namelijk niet aanbod- maar vraag-gestuurd plaats. Dat wil zeggen dat wensouders zelf op het idee moeten komen en een aanbieder moeten vinden (meestal een huisartsen- of verloskundigenpraktijk). Op dit moment melden weinig wensouders zich aan voor een preconceptiezorgconsult, maar er zijn ook maar weinig aanbieders die bovendien lange tijd hun patiënten niet mochten wijzen op het bestaan van het consult. Daarnaast is er geen eenduidige financiering van preconceptiezorgconsulten, en wordt het eigen risico aangesproken wanneer wensouders er gebruik van willen maken. Hoeveel preconceptiezorgconsulten jaarlijks in Nederland plaatsvinden is niet bekend omdat dit niet centraal wordt geregistreerd.

Er zijn verschillende initiatieven om de bekendheid van en de deelname aan preconceptiezorg te vergroten. Zo zijn er het actieprogramma Kansrijke Start, de website Zwangerwijzer en de Pledge preconceptionele gezondheid vanuit het ministerie van VWS in samenwerking met verschillende betrokken partijen.<sup>74-76</sup> Hierin is opgenomen dat alle zorgverleners aan patiënten in de vruchtbare leeftijd vragen of ze een kindwens hebben en ze wijzen op de mogelijkheid van preconceptiezorg. In sommige universitaire centra en eerstelijns huisartsen- en verloskundigenpraktijken worden preconceptiezorgconsulten regulier aangeboden en weten zorgverleners wensouderparen opportunistisch te identificeren en te verwijzen naar preconceptiezorg. Ondanks deze initiatieven is de toegankelijkheid van preconceptiezorg vooralsnog sterk afhankelijk van individuele zorgverleners en regionale aanbieders. Met de huidige strategie om preconceptiezorg aan te bieden wordt de doelgroep voor dragerschapsscreening dus ook onvoldoende bereikt. Als bereik en deelname aan preconceptiezorgconsulten beperkt is, heeft dat directe gevolgen voor de toegankelijkheid van de dragerschapsscreening.

Tot slot wijst de commissie op het verschil tussen *advisering* en *counseling* binnen de preconceptiezorg. Terwijl voorlichting over risicofactoren als roken en alcoholgebruik in de regel in de vorm van een sturend advies wordt gegeven (*advisering*), is voorlichting over erfelijkheid in het algemeen niet-sturend. Als dragerschapsscreening onderdeel wordt van actief aangeboden preconceptiezorg, is het van belang dat



zorgverleners in hun communicatie helder onderscheid maken tussen (sturende) advisering over gezondheidsbevordering, en niet-sturende counseling over screening op genetische risico's. Dit is overigens niet uniek, ook in de prenatale zorg komt deze combinatie voor.

### Mogelijke oplossingen

Voor de toegankelijkheid van gecombineerd aangeboden preconceptionele dragerschapsscreening is het essentieel dat preconceptiezorg actief wordt aangeboden om zo het bereik te vergroten. Dat is echter niet eenvoudig te realiseren. De toegankelijkheid van het preconceptiezorgconsult zal – net zoals de toegankelijkheid van het screeningsaanbod op zichzelf - afhankelijk zijn van allerlei factoren, zoals het bereik, uitleg en begrip, en of mensen zelf voor het consult moeten betalen.

In theorie is het aannemelijk dat laagdrempelige preconceptiezorg erin slaagt om alle wensouders op het preconceptiezorgconsult te krijgen. Wensouders kunnen via verschillende strategieën geïnformeerd worden om een afspraak te maken voor een preconceptiezorgconsult. Enkele mogelijkheden zijn publiekscampagnes, een website zoals Zwangerwijzer,<sup>76</sup> uitnodigingen op naam en identificeren en verwijzen van wensouders als zij om een andere reden bij een zorgverlener zijn (opportunistisch identificeren).<sup>75,77,78</sup> Als alle wensouderparen in Nederland doordrongen zouden zijn van het belang van gezond zwanger worden en

zij laagdrempelig hun weg naar een preconceptiezorgconsult vinden, dan zou dit goede garanties kunnen bieden voor daadwerkelijk gelijke toegang tot preconceptionele dragerschapsscreening. Zo zou een parallel met de geboortezorg kunnen ontstaan: zwangeren melden zichzelf aan en ontvangen een gecombineerd aanbod van voorlichting, zorg en screening.

Dat is de theorie, maar in de praktijk is nog niet aangetoond dat dit soort strategieën daadwerkelijk effect hebben. Een Nederlandse studie naar het effect van verschillende *outreach*-strategieën (waaronder brieven en flyers via de huisarts en GGD) toonde dat slechts 0,3% van de genodigden een afspraak voor een preconceptiezorgconsult had gemaakt.<sup>78</sup> Hoewel lang niet iedereen in de vruchtbare leeftijd een actieve kinderwens heeft, ligt het percentage wensouderparen in deze groep veel hoger dan 0,3%. Geschat wordt dat 20-40% van de paren die reageren een (overigens niet per se actieve) kinderwens heeft.<sup>62,64</sup> Vermoedelijk bestaat er nog geen breed bewustzijn onder wensouderparen van het belang van preconceptionele gezondheid.

Een andere mogelijke oplossing is een nog bredere inbedding van preconceptiezorg- en screening in een actief aangeboden vrouwenconsult, waar vrouwen al vanaf jonge leeftijd terecht kunnen met vragen en zorg rondom onder meer menstruatie, en later met vragen over zwangerschap en overgangsklachten.<sup>77</sup> Daarvoor geldt echter dat die zorg



als zodanig nog niet bestaat in Nederland, en voor zover de commissie bekend zijn hier geen specifieke beleidsdoelstellingen voor geformuleerd.

## 4.2 Dragerschapsscreening gecombineerd met preconceptiezorgconsult

Een aanbod met de primaire focus op preconceptiezorg, waarvan dragerschapsscreening onderdeel uitmaakt, kent dus uitdagingen. Als alternatief kan gedacht worden aan een aanbod met de primaire focus op dragerschapsscreening, waaraan het preconceptiezorgconsult gekoppeld wordt. Het voordeel is dat de screening niet afhankelijk is van het bereik van de preconceptiezorg. Voor een dergelijk aanbod zouden alle mensen in de vruchtbare leeftijd op naam uitgenodigd kunnen worden. Een collectieve benadering, zoals publiekcampagnes, acht de commissie voor een primair aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening minder passend: met een dergelijke campagne zou de indruk kunnen ontstaan dat deelname de enige juiste keuze is, en dat staat haaks op het niet-sturende karakter van reproductieve screening.

### Mogelijk uitdagingen

Anders dan bij de bevolkingsonderzoeken naar kanker of het landelijke programma voor prenatale screening, is bij dragerschapsscreening de doelgroep (paren met een kindwens) veel beperkter dan de groep die wordt aangeschreven (mensen in de vruchtbare leeftijd). Voor een goed beeld van de toegankelijkheid is het relevant om te weten welk

percentage van de genodigden een kindwens heeft, hoeveel van hen daadwerkelijk deelneemt aan de screening en in hoeverre paren die afzien van deelname die keuze baseren op een goed begrip voor wat de screening voor hen zou betekenen. In het kader van gelijke toegang is het belangrijk om te weten of bepaalde groepen in de samenleving over- of ondervertegenwoordigd zijn onder de (niet-)deelnemers en wat daar de redenen voor zijn. In onderzoek naar perspectieven op preconceptionele dragerschapsscreening lijken mensen met een gemiddeld tot hoog opleidingsniveau vaker mee te doen dan mensen met een lager opleidingsniveau.<sup>1</sup> Daarnaast is nog onvoldoende bekend hoe groot de investering zou zijn voor een landelijk programma, en hoe mensen die niet tot de doelgroep behoren het ervaren om benaderd te worden voor de screening.

### Ook preconceptiezorg aanbieden

Mensen die een afspraak maken voor counseling over preconceptionele dragerschapsscreening zouden volgens de commissie ook de mogelijkheid moeten krijgen om algemene preconceptiezorg te ontvangen.

De belangstelling van wensouders voor dragerschapsscreening lijkt hoger dan voor preconceptiezorg. Bij een uitnodiging voor preconceptiezorg was de respons 0,3%.<sup>78</sup> In studies waarbij mensen in de vruchtbare leeftijd op naam worden uitgenodigd voor preconceptionele dragerschapsscreening was de respons 1,5-3%.<sup>62-64</sup> Preconceptiezorg integreren in het aanbod



van preconceptionele dragerschapsscreening kan mogelijk het bereik van preconceptiezorg vergroten.

### **4.3 Aanbod aan zwangere als vangnet, geen primair prenataal programma**

De commissie wijst op de mogelijkheid dat vrouwen die voorafgaand aan een zwangerschap counseling over dragerschapsscreening hebben ontvangen, tegen de tijd dat de test wordt uitgevoerd (of de resultaten bekend zijn) al zwanger kunnen zijn. Dan wordt de dragerschapsscreening dus niet meer voorafgaand aan de zwangerschap uitgevoerd, maar tijdens. Volgens de commissie biedt de screeningsuitslag ook in dat geval - als er al sprake is van een zwangerschap - een basis voor reproductieve keuzes. Er zijn wel minder handelingsopties beschikbaar, althans voor de huidige zwangerschap. De commissie vindt dat zwangeren die geen dragerschapsscreening hebben ondergaan voorafgaand aan de zwangerschap, maar daar tijdens de zwangerschap alsnog gebruik van willen maken, als een soort vangnet, daartoe wel de kans moeten krijgen. Verloskundigen zouden de zwangere tijdens het eerste consult op die mogelijkheid kunnen wijzen.

De grote uitdaging bij een populatiebreed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening is dat de doelgroep lastig te bereiken is.

Een mogelijke zorg is dat de toegang niet voor iedereen in de samenleving gelijk is. Daarom heeft de commissie ook gekeken of een aanbod

primair in het kader van het landelijk programma voor prenatale screening eventueel wenselijk zou zijn. Het aanbieden van dragerschapsscreening in het prenatale screeningsaanbod heeft verschillende voordelen ten opzichte van een aanbod aan paren die (nog) niet zwanger zijn. Zo is de bereikbaarheid van de doelgroep minder complex: zwangere paren zijn in zorg bij een verloskundige of gynaecoloog. Op deze manier kan gelijke toegang tot de testen makkelijker gewaarborgd worden. Hierbij kan een test gebruikt worden die ook bij preconceptionele dragerschapsscreening inzetbaar is en kunnen de laboratoria zich op die manier voorbereiden op de stap naar het meer gewenste scenario van het preconceptioneel aanbieden van dragerschapsscreening. Ook kan de uitslag gezien worden als een preconceptionele dragerschapsscreening voor eventuele volgende kinderen van hetzelfde wensouderpaar.

Een bezwaar tegen een primair prenataal aanbod is dat daarmee in mindere mate wordt voldaan aan de autonomiedoelstelling, omdat de reproductieve keuzes beperkt zijn tot het voorbereid voldragen van de zwangerschap of het afbreken van de zwangerschap. Bovendien is de tijd om te beslissen dan beperkt.<sup>79</sup> Daar komt bij dat het een extra screeningsmoment zou betekenen in het eerste trimester van de zwangerschap, naast onder andere de NIPT, de 20 weken-echo en straks mogelijk ook de 13-wekenecho (nu nog alleen in onderzoeksverband). De vraag is in hoeverre zwangere paren behoefte hebben aan of juist last ervaren van nog een screening in het begin van de zwangerschap. Verder vragen de





verschillende typen screening veel van de zorgverleners rond de counseling en van de paren als het gaat om complexe beslissingen.

De voor- en nadelen van een primair prenataal programma voor dragerschapsscreening zijn enigszins anders die die van een primair preconceptioneel programma. Dat maakt de afweging aan de hand van de criteria uit het beoordelingskader ook net anders. Er lijkt echter geen reden om aan te nemen dat een primair prenataal aanbod van dragerschapsscreening daar niet aan zou kunnen voldoen. Toch heeft deze benadering niet de voorkeur van de commissie, precies omdat de autonomiedoelstelling dan in mindere mate kan worden bereikt: preconceptioneel zijn er meer handelingsopties voorhanden en is er meer tijd voor het maken van afwegingen. Bovendien kan preconceptionele dragerschapsscreening specifiek waardevol zijn voor paren die de geboorte van een kind met een ernstige aandoening willen voorkomen maar nooit zouden kiezen voor zwangerschapsafbreking.

#### 4.4 Samenstelling testpanel dragerschapsscreening

Onder wetenschappers en medische professionals bestaat discussie over de samenstelling van een eventueel testpanel voor dragerschapsscreening aan de algemene bevolking.<sup>55</sup> Enerzijds geeft screening op dragerschap van een groot aantal ernstige erfelijke aandoeningen meer dragerparen de mogelijkheid om voor hen betekenisvolle reproductieve keuzes te maken, in vergelijking met screening op dragerschap van

slechts een paar aandoeningen die relatief veel voorkomen.<sup>80</sup> In de uitvoering en kosten van de test maakt het mogelijk weinig verschil, terwijl de gevolgen van een ernstige erfelijke aandoening even ingrijpend zijn ongeacht hoe vaak die voorkomt in de bevolking. Bovendien komen sommige aandoeningen relatief veel voor in bepaalde groepen, maar minder in andere. CF en SMA komen bijvoorbeeld relatief veel voor in groepen van Europese afkomst, maar daarbuiten veel minder.

Keuzes over de samenstelling van het testpanel roepen daarmee ook vragen op over rechtvaardige toegang tot genetische testen.<sup>19</sup>

Anderzijds zien sommige experts juist weinig meerwaarde in een verdere verbreding van het screeningspanel, omdat dragerschap van die aandoeningen zeer weinig voorkomt in de algemene bevolking.<sup>81</sup>

In studies die hoge percentages dragerschap rapporteren zou de bestudeerde populatie vaak al bekend zijn met dragerschap of een ernstige erfelijke aandoening.<sup>82-84</sup> Dat zou kunnen betekenen dat het toevoegen van extra genen aan het testpanel mogelijk niet in verhouding staat tot de mogelijke nadelen en kosten van informatievoorziening en counseling.<sup>55</sup> De aanbevolen testpanels voor populatiebrede dragerschapsscreening kunnen per organisatie sterk verschillen. Zo adviseert het American College of Medical Genetics een aanzienlijk breder testpanel dan het American College of Obstetrics and Gynaecology.<sup>19-21</sup>

De commissie stelt in het algemeen dat de samenstelling van het testpanel erop gericht moet zijn om zoveel mogelijk dragerparen te



identificeren met zo min mogelijk nadelen. De commissie ziet in ieder geval geen fundamentele redenen om de screening te beperken tot een klein aantal aandoeningen die relatief veel voorkomen. Aandoeningen komen volgens de commissie in aanmerking voor het screeningspanel zodra aan de criteria uit het beoordelingskader voldaan wordt (zie hoofdstuk 3). Per aandoening zullen deze criteria beoordeeld moeten worden. De uiteindelijke samenstelling van het testpanel kan volgens de commissie het beste aan experts uit de betreffende beroepsgroepen worden overgelaten. De oordeelsvorming over het testpanel is sterk afhankelijk van consensus onder verschillende experts (waaronder kinderartsen, gynaecologen, klinisch genetici en laboratoriumspecialisten). Dat geldt dus ook voor de vraag of gescreend zou moeten worden op dragerschap van X-gebonden aandoeningen en hemoglobinoopathiën. Wanneer preconceptionele dragerschapsscreening landelijk wordt aangeboden, zou er een uniform beleid moeten komen waarbij alle wensouderparen dezelfde test krijgen op (dragerschap van) dezelfde aandoeningen.

Om te waarborgen dat de uitslag een goede basis biedt voor geïnformeerde besluitvorming moeten volgens de commissie alleen klasse 4- en 5-varianten teruggekoppeld worden aan dragerparen omdat daarbij de minste onzekerheid bestaat over of de gevonden variant wel of niet ziekteveroorzakend is. Dit is in overeenstemming met de richtlijn van

de beroepsgroepen ten aanzien van het terugkoppelingsbeleid voor hoogrisicogroepen.

#### 4.5 Parenuitslag

De voorkeur van de commissie gaat uit naar een terugkoppelingsbeleid met alleen een parenuitslag. Dit betekent dat er geen individuele dragerschapsuitslag wordt gegeven, behalve voor X-gebonden aandoeningen. De screening is immers gericht op het identificeren van dragerparen. Individueel dragerschap kan dan beschouwd worden als een niet-gezochte testuitslag, en dus een nevenbevinding. In de screeningscontext geldt dat er alleen reden is om nevenbevindingen terug te koppelen als de voordelen daarvan opwegen tegen de nadelen. Als alleen één wensouder drager blijkt, heeft dat geen consequenties voor reproductieve handelingsopties of eigen gezondheid, terwijl het terugkoppelen van individuele uitslagen wel extra tijd en middelen kost. Er zijn immers (veel) meer dragers van ernstige autosomaal recessieve aandoeningen, dan dragerparen. Bovendien kan kennis over dragerschap leiden tot uitvoeren van familieonderzoek, wat een beroep doet op de capaciteit van de gezondheidszorg en kosten meebrengt. Bovendien wordt bij een parenuitslag de last van de verantwoordelijkheid voor het overdragen van de ziekte gedeeld, en is de kans op psychologisch nadelige gevolgen kleiner.<sup>66</sup> Hoewel de commissie zich kan voorstellen dat sommige wensouders kennis over individueel dragerschap op prijs stellen, vindt zij het terugkoppelen van individuele uitslagen niet nodig en



niet wenselijk in een eventueel screeningsprogramma. In de pre-test-counseling zal wel uitgelegd moeten worden dat als individuen een nieuwe partner hebben met wie ze kinderen willen, zij zich als paar opnieuw zullen moeten laten screenen. Zowel (uitbreiding van het) screeningspanel als heranalyse kunnen tot nieuwe resultaten leiden gezien verbeterende technieken; opnieuw testen dient daarom in een nieuwe relatie sowieso overwogen te worden als er sprake is van een kinderwens.



# 05 advies



De commissie voorziet belangrijke voordelen met een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening aan de algemene bevolking. Naar verwachting kan door de screening jaarlijks aan een paar honderd wensouderparen reproductieve keuzes geboden worden die ze zonder de screening niet zouden hebben gehad. Het gaat om keuzes die voor hen van grote betekenis kunnen zijn, omdat onverwacht een kind krijgen met een ernstige erfelijke aandoening veel leed kan veroorzaken. Ten opzichte van de bestaande screeningen rond zwangerschap en geboorte kunnen meer dragerparen over hun verhoogde risico worden geïnformeerd en dankzij de timing kan de reproductieve autonomie in grotere mate worden bevorderd. Bovendien kan met preconceptionele dragerschapsscreening een verhoogd risico worden aangetoond op ernstige erfelijke aandoeningen die met het huidige screeningsaanbod niet kunnen worden gevonden. De commissie vindt dat dragerschapsscreening zoals die nu wordt aangeboden aan bepaalde groepen, voor alle wensouders toegankelijk zou moeten zijn. Een programmatisch aanbod, bij voorkeur gecombineerd met een preconceptiezorgconsult, heeft volgens de commissie de grootste kans om alle mensen in de doelgroep te bereiken en doelmatig te zijn.

### **Zorgvuldig omgaan met mogelijke nadelen**

Screening heeft niet alleen voordelen, maar ook altijd nadelen. Dragerschapsscreening betreft een vorm van genetische en reproductieve screening, die gepaard gaat met specifieke nadelen en maatschappelijke

zorgen. Een specifiek nadeel van preconceptionele dragerschapsscreening is het risico op de terugkoppeling van dragerschap van aandoeningen die niet ernstig zijn of waarvan het klinisch beloop onzeker is. De maatschappelijke zorgen, die deels overlappen met de bezwaren tegen prenatale screening op ernstige aangeboren aandoeningen, betreffen de vrees voor druk op wensouders om deel te nemen, toenemend maakbaarheidsdenken, minder acceptatie van mensen met een ernstige aandoening en medicalisering van de kindervens. De commissie heeft in de wetenschappelijke literatuur vooralsnog geen aanwijzingen gevonden – ook niet vanuit de langer bestaande praktijk van prenatale screening – dat een populatiebreed aanbod van screening leidt tot druk of discriminatie. De commissie benadrukt dat wensouders geheel vrij zijn om zich niet te laten testen. Dat persoonlijke voorkeuren zich kunnen vertalen naar een bredere maatschappelijke opvatting over de wenselijkheid van dragerschapsscreening, vormt voor de commissie onvoldoende reden om de screening niet beschikbaar te maken voor wensouders die dat wel willen. De criteria voor verantwoorde screening adresseren de meeste maatschappelijke zorgen en bewaken het evenwicht tussen de voor- en nadelen.

De commissie meent dat een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening aan de algemene bevolking zou kunnen voldoen aan vier van de vijf de criteria voor verantwoorde screening: er is sprake van een ernstig gezondheidsprobleem, screening geeft zinvolle handelings-



opties, er zijn betrouwbare testmethodes beschikbaar en geïnformeerde toestemming zou geborgd kunnen worden. In hoeverre ook voldaan kan worden aan vereisten van rechtvaardigheid (toegankelijkheid en doelmatigheid) hangt volgens de commissie af van in hoeverre alle wensouders in de algemene bevolking bereikt kunnen worden. Daarover bestaan op dit moment onvoldoende gegevens.

### **Onderzoek haalbaarheid en effectiviteit van populatiebreed aanbod**

De commissie ziet grote waarde in een gecombineerd aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening en preconceptiezorg.

Gegevens om te onderbouwen bij welke manier van aanbieden de voordelen in de praktijk zullen opwegen tegen de nadelen zijn er niet. Dergelijke gegevens zijn zelden beschikbaar voordat een screeningsprogramma is geïmplementeerd, zeker in het geval van screening op zeldzame aandoeningen.<sup>85</sup> Een groot pilotonderzoek is volgens de commissie de middenweg tussen enerzijds implementatie met evaluatie achteraf, en anderzijds bij voorbaat afzien van verdere verkenning wegens gebrek aan gegevens.

De pilot zal in eerste instantie moeten onderzoeken in welke mate wensouders geïnformeerd beslissen over al dan deelnemen. Ook zal het onderzoek in moeten gaan op de toegankelijkheid van de screening voor alle groepen in de samenleving, waarbij verschillende *outreach*-strategieën tegen elkaar worden afgezet. De commissie sluit niet uit dat

het per subgroep kan verschillen wat de meest (kosten)effectieve benaderingsstrategie is. Ook de technische implementatie rondom het testen verdient nadere verkenning, net als de samenstelling van het testpanel en de doelmatigheid van het programma als geheel. Verder is het relevant om na te gaan hoe mensen voorlichting of gerichte post over het onderwerp ervaren en hoe wensouderparen de counseling ervaren. Bij het ophalen van ervaringen met counseling verdient ook de eerdergenoemde morele complexiteit van dragerschapsscreening in de voortplantingsgeneeskunde aandacht.

Wat betreft de uitvoering, vindt de commissie het preconceptiezorgconsult een passende context om preconceptionele dragerschapsscreening aan te bieden. Dit lijkt een effectieve infrastructuur voor het identificeren van wensouderparen, en een gecombineerd aanbod zou de doelmatigheid van de screening kunnen verhogen. Het preconceptiezorgconsult biedt alleen de juiste context als de doelgroep, alle wensouders in Nederland, daar laagdrempelig haar weg naartoe weet te vinden. Dat houdt volgens de commissie in dat alle wensouderparen voorlichting krijgen over gezond zwanger worden en de mogelijkheid van een preconceptiezorgconsult. Zo gebruikelijk als het is dat iedere zwangere in Nederland contact opneemt met een verloskundige (die als portaal naar de prenatale screening fungeert), zou het idealiter ook zijn voor alle wensouderparen om contact op te nemen met een aanbieder van preconceptiezorg (die



dan als portaal naar de dragerschapsscreening zou fungeren). Zo heeft de Gezondheidsraad dat in 2007 ook al geadviseerd.

Omdat mogelijk meer wensouderparen gebruik zouden willen maken van dragerschapsscreening dan van het preconceptiezorgconsult, kan de commissie zich ook een programma voorstellen waarbij de primaire focus van het aanbod ligt op dragerschapsscreening, waarbij ook preconceptiezorg wordt aangeboden.

Aan beide aanbiedingsvormen zitten andere voor- en nadelen, die de commissie op dit moment nog onvoldoende kan onderbouwen met gegevens. De commissie adviseert in een pilotonderzoek deze aanbiedingsvormen met elkaar te vergelijken, hoofdzakelijk op uitkomsten als geïnformeerde deelname, toegankelijkheid en doelmatigheid.

Ook praktische haalbaarheid van de initiatieven is relevant.

In de adviesaanvraag wordt de Gezondheidsraad gevraagd in het advies rekening te houden met de krapte van middelen en capaciteit in de zorg. Als uit het pilotonderzoek blijkt dat preconceptionele dragerschapsscreening voor alle wensouders niet doelmatig is, ligt een programmatisch aanbod niet voor de hand. De commissie acht een scenario denkbaar waarin preconceptionele dragerschapsscreening doelmatig kan zijn. De commissie is zich bewust dat ook bewezen doelmatige interventies onderling geprioriteerd moeten worden. De prioritering van een dergelijk

aanbod ten opzichte van andere interventies betreft uiteindelijk een politieke afweging.

### **Verbeter opportunistische screening voor hoogrisicogroepen**

Hoewel een programmatisch aanbod aan uitsluitend hoogrisicogroepen voordelen kent, ziet de commissie twee belangrijke bezwaren. Ten eerste leidt het tot complexe afbakenings- en rechtvaardigheidsvraagstukken.<sup>1</sup> Afbakening van de doelgroep is al een uitdaging voor het opportunistische aanbod in de richtlijn voor de beroepsgroepen, laat staan als het zou gaan om een eventueel programmatisch aanbod waarmee wordt geprobeerd om alle paren in de relevante hoogrisicogroepen systematisch te benaderen. In de richtlijn is gekozen voor een pragmatische definitie, waarbij de afbakening van de doelgroep voor een programmatisch aanbod niet eenvoudig zal zijn. Het tweede bezwaar is dat paren met een (vooraf bekend) verhoogde kans om dragerpaar te zijn weliswaar het meeste bij de screening hebben te winnen, de meeste paren voor wie dragerschapsscreening zinvolle handelingsopties kan opleveren met screening van uitsluitend hoogrisicogroepen niet worden bereikt.<sup>1</sup> Volgens de commissie wordt met een populatiebreed aanbod de toegankelijkheid en doelmatigheid van het programma verhoogd doordat hiermee *en* hoogrisicogroepen *en* een aanzienlijke groep dragerparen zonder vooraf bekend verhoogde kans worden bereikt.



Zo lang een breed aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening nog niet gerealiseerd is, blijft screening van wensouderparen die een verhoogde kans hebben om dragerpaar te zijn relevant. Op dit moment maken echter nog lang niet alle hoogrisico-wensouderparen gebruik van deze screening, doordat ze niet goed op de hoogte zijn van hun eigen verhoogde kans of van het aanbod van dragerschapsscreening.

Omdat het hier gaat om een opportunistisch aanbod, worden slechts die paren bereikt die door een zorgverlener als hoogrisicogroep worden geïdentificeerd. Ook zijn niet alle zorgverleners op de hoogte van de richtlijn voor dragerschapsonderzoek bij hoogrisicogroepen.

De commissie adviseert de bekendheid van de richtlijn onder zorgverleners te bevorderen en de doelgroep meer te informeren over de beschikbaarheid van het aanbod.

Tot slot merkt de commissie op dat het een gangbare opvatting lijkt te zijn dat dragerschapsscreening buiten de reikwijdte van de Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) valt.<sup>1</sup> Op dit moment wordt de Wbo herzien. De commissie adviseert om bij de huidige herziening na te gaan of het, gelet op de beschermingsdoelstelling van de Wbo, een gewenste situatie is om dragerschapsscreening buiten de reikwijdte van die wet te laten vallen.





# literatuur



- <sup>1</sup> Henneman L, van Langen I, Dondorp W, et al. *Preconceptionele dragerschapsscreening in Nederland: gevolgen, maatschappelijk draagvlak en ethische aspecten* (onderzoeksrapport). September 2021.
- <sup>2</sup> Dudding T, Wilcken B, Burgess B, Hambly J, Turner G. *Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82(2): F124-127.
- <sup>3</sup> Cousens NE, Gaff CL, Metcalfe SA, Delatycki MB. *Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice*. Eur J Hum Genet 2010; 18(10): 1077-1083.
- <sup>4</sup> Jamieson N, Fitzgerald D, Singh-Grewal D, Hanson CS, Craig JC, Tong A. *Children's experiences of cystic fibrosis: a systematic review of qualitative studies*. Pediatrics 2014; 133(6): e1683-1697.
- <sup>5</sup> Goudie A, Narcisse MR, Hall DE, Kuo DZ. *Financial and psychological stressors associated with caring for children with disability*. Fam Syst Health 2014; 32(3): 280-290.
- <sup>6</sup> Fridman H, Yntema HG, Magi R, Andreson R, Metspalu A, Mezzavila M, et al. *The landscape of autosomal-recessive pathogenic variants in European populations reveals phenotype-specific effects*. Am J Hum Genet 2021; 108(4): 608-619.
- <sup>7</sup> Sallevelt S, Stegmann APA, de Koning B, Velter C, Steyls A, van Esch M, et al. *Diagnostic exome-based preconception carrier testing in consanguineous couples: results from the first 100 couples in clinical practice*. Genet Med 2021; 23(6): 1125-1136.
- <sup>8</sup> Federatie Medisch Specialisten. *Richtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen*. Maart 2020.
- <sup>9</sup> Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/19.
- <sup>10</sup> Gezondheidsraad. *Prenatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/19.
- <sup>11</sup> Gezondheidsraad. *Screening op spinale spieratrofie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/15.
- <sup>12</sup> Gezondheidsraad. *Screenen op niet-behandelbare aandoeningen vroeg in het leven*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatie nr. 2020/18.
- <sup>13</sup> Delatycki MB, Alkuraya F, Archibald A, Castellani C, Cornel M, Grody WW, et al. *International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening*. Prenat Diagn 2020; 40(3): 301-310.
- <sup>14</sup> Medical Services Advisory Committee. *Reproductive carrier testing for cystic fibrosis, spinal muscular atrophy and fragile X syndrome*. Australian Government, July 2020; Public Summary Document. Application No. 1573.
- <sup>15</sup> Zlotogora J, Grotto I, Kaliner E, Gamzu R. *The Israeli national population program of genetic carrier screening for reproductive purposes*. Genet Med 2016; 18(2): 203-206.



- <sup>16</sup> National Health Service (NHS). *Screening for sickle cell and thalassaemia*. <https://www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-for-sickle-cell-and-thalassaemia/>. Geraadpleegd: 16 oktober 2023.
- <sup>17</sup> Hoge Gezondheidsraad. *Uitgebreide dragerschapsscreening in reproductieve context. Naar een verantwoorde implementatie in de gezondheidszorg*. Brussel (België), 2017; HGR 9240.
- <sup>18</sup> Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, et al. *Responsible implementation of expanded carrier screening*. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(6): e1-e12.
- <sup>19</sup> Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, Leach NT, Bashford MT, Goldwaser T, et al. *Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. *Genet Med* 2021; 23(10): 1793-1806.
- <sup>20</sup> *Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine*. *Obstet Gynecol* 2017; 129(3): e35-e40.
- <sup>21</sup> *Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions*. *Obstet Gynecol* 2017; 129(3): e41-e55.
- <sup>22</sup> Kirk EP, Ong R, Boggs K, Hardy T, Righetti S, Kamien B, et al. *Gene selection for the Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project ("Mackenzie's Mission")*. *Eur J Hum Genet* 2021; 29(1): 79-87.
- <sup>23</sup> Dive L, Newson AJ. *Ethics of Reproductive Genetic Carrier Screening: From the Clinic to the Population*. *Public Health Ethics* 2021; 14(2): 202-217.
- <sup>24</sup> Gezondheidsraad. *Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/22.
- <sup>25</sup> van der Hout S, Dondorp W, de Wert G. *The aims of expanded universal carrier screening: Autonomy, prevention, and responsible parenthood*. *Bioethics* 2019; 33(5): 568-576.
- <sup>26</sup> Scott R. *Prenatal testing, reproductive autonomy, and disability interests*. *Camb Q Healthc Ethics* 2005; 14(1): 65-82.
- <sup>27</sup> Dondorp W, de Wert G. *Chapter 12: The 'Normalization' of Prenatal Screening: Prevention as Prenatal Beneficence*. Editor: Schmitz D, Clarke AJ and Dondorp W. *The Fetus as a Patient: A Contested Concept and its Normative Implications*: London: Routledge; 2018.
- <sup>28</sup> van der Hout S, Holtkamp KC, Henneman L, de Wert G, Dondorp WJ. *Advantages of expanded universal carrier screening: what is at stake?* *Eur J Hum Genet* 2016; 25(1): 17-21.
- <sup>29</sup> Peyser A, Singer T, Mullin C, Bristow SL, Gamma A, Onel K, et al. *Comparing ethnicity-based and expanded carrier screening methods at a single fertility center reveals significant differences in carrier rates and carrier couple rates*. *Genet Med* 2019; 21(6): 1400-1406.
- <sup>30</sup> Jans SM, de Jonge A, Henneman L, Cornel MC, Lagro-Janssen AL. *Attitudes of general practitioners and midwives towards ethnicity-based*



- haemoglobinopathy-carrier screening*. Eur J Hum Genet 2012; 20(11): 1112-1117.
- <sup>31</sup> Mathijssen IB, van Maarle MC, Kleiss IIM, Redeker EJW, Ten Kate LP, Henneman L, et al. *With expanded carrier screening, founder populations run the risk of being overlooked*. J Community Genet 2017; 8(4): 327-333.
- <sup>32</sup> Conijn T, Nijmeijer SCM, Lakeman P, Henneman L, Wijburg FA, Haverman L. *Preconception expanded carrier screening: Impact of information presented by text or video on genetic knowledge and attitudes*. J Genet Couns 2021; 30(2): 457-469.
- <sup>33</sup> Nijmeijer SCM, Conijn T, Lakeman P, Henneman L, Wijburg FA, Haverman L. *Attitudes of the general population towards preconception expanded carrier screening for autosomal recessive disorders including inborn errors of metabolism*. Mol Genet Metab 2019; 126(1): 14-22.
- <sup>34</sup> Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, Sinke RJ, Lucassen AM, Schuurmans J, et al. *Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases*. Eur J Hum Genet 2016; 24(10): 1417-1423.
- <sup>35</sup> van den Heuvel LM, van den Berg N, Janssens A, Birnie E, Henneman L, Dondorp WJ, et al. *Societal implications of expanded universal carrier screening: a scoping review*. Eur J Hum Genet 2023; 31(1): 55-72.
- <sup>36</sup> Dive L, Newson AJ. *Competing interests: None declared. Reproductive carrier screening: responding to the eugenics critique*. J Med Ethics 2022; 48(12): 1060-1067.
- <sup>37</sup> de Wert G, van der Hout S, Goddijn M, Vassena R, Frith L, Vermeulen N, et al. *The ethics of preconception expanded carrier screening in patients seeking assisted reproduction*. Hum Reprod Open 2021; 2021(1): hoaa063.
- <sup>38</sup> Woudstra AJ, van den Heuvel LM, van Vliet-Lachotzki EH, Dondorp W, Lakeman P, Haverman L, et al. *Views of patients and parents of children with genetic disorders on population-based expanded carrier screening*. Prenatal Diagn 2022;42(9):1201-1210.
- <sup>39</sup> Kihlbom U. *Ethical issues in preconception genetic carrier screening*. Upsala Journal of Medical Sciences 2016; 121(4): 295-298.
- <sup>40</sup> Gezondheidsraad. *Screening: tussen hoop en hype*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/05.
- <sup>41</sup> Wertz DC, Knoppers BM. *Serious genetic disorders: can or should they be defined?* Am J Med Genet 2002; 108(1): 29-35.
- <sup>42</sup> Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, Patterson AS, Chang CC, Pham T, et al. *A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease*. Reprod Biomed Online 2010; 21(4): 537-551.
- <sup>43</sup> Dive L, Archibald AD, Newson AJ. *Ethical considerations in gene selection for reproductive carrier screening*. Hum Genet 2022; 141(5): 1003-1012.



- <sup>44</sup> Garrett JR. *The Child's Right to an Open Future: Philosophical Foundations and Bioethical Applications*. Editor: Nortjé N and Bester JC. *Pediatric Ethics: Theory and Practice*: Switzerland: Springer 2022.
- <sup>45</sup> Borry P, Stultiens L, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. *Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers*. *Clin Genet* 2006; 70(5): 374-381.
- <sup>46</sup> Sallevelt S, de Koning B, Szklarczyk R, Paulussen ADC, de Die-Smulders CEM, Smeets HJM. *A comprehensive strategy for exome-based preconception carrier screening*. *Genet Med* 2017; 19(5): 583-592.
- <sup>47</sup> Van Steijvoort E, Peeters H, Vandecruys H, Verguts J, Peeraer K, Matthijs G, et al. *Exploring informed choice in preconception reproductive genetic carrier screening by using a modified Multidimensional Measure of Informed Choice*. *Patient Educ Couns* 2022; 105(11): 3313-3318.
- <sup>48</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *NIPT en SEO voor professionals: basiscursus counseling*. <https://www.pns.nl/professionals/nipt-seo/scholing/counselors/basiscursus>. Geraadpleegd: augustus 2023.
- <sup>49</sup> Cannon J, Van Steijvoort E, Borry P, Chokoshvili D. *How does carrier status for recessive disorders influence reproductive decisions? A systematic review of the literature*. *Expert Rev Mol Diagn* 2019; 19(12): 1117-1129.
- <sup>50</sup> Chokoshvili D, Borry P, Vears DF. *A systematic analysis of online marketing materials used by providers of expanded carrier screening*. *Genet Med* 2018; 20(9): 976-984.
- <sup>51</sup> Cho D, McGowan ML, Metcalfe J, Sharp RR. *Expanded carrier screening in reproductive healthcare: perspectives from genetics professionals*. *Hum Reprod* 2013; 28(6): 1725-1730.
- <sup>52</sup> Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie. *Mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen*. NVOG; 2010. <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Mogelijke-morele-contra-indicaties-bij-vruchtbaarheidsbehandelingen-1.0-04-06-2010.pdf>
- <sup>53</sup> Posthumus AG, Peters IA, Borsboom GJ, Knapen M, Bonsel GJ. *Inequalities in uptake of prenatal screening according to ethnicity and socio-economic status in the four largest cities of the Netherlands (2011-2013)*. *Prenat Diagn* 2017; 37(10): 959-967.
- <sup>54</sup> Bolt I, Bunnik EM, Tromp K, Pashayan N, Widschwendter M, de Beaufort I. *Prevention in the age of personal responsibility: epigenetic risk-predictive screening for female cancers as a case study*. *J Med Ethics* 2020; 47(12): e46.
- <sup>55</sup> Rowe CA, Wright CF. *Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service*. *J Community Genet* 2020; 11(1): 21-38.
- <sup>56</sup> IQ healthcare, Radboudumc. *De screening op down-, edwards- en patausyndroom en lichamelijke afwijkingen*. *Monitor* 2021. Februari 2023.



<https://www.pns.nl/documenten/monitor-2021-screeningsprogramma-down-edwards-en-patausyndroom-en-seo>.

- <sup>57</sup> Plass AM. *Het maatschappelijke draagvlak voor preconceptie dragerschapsscreening in Nederland*. Utrecht: NIVEL, 2015; NIVEL Kennisvraag 2015.
- <sup>58</sup> Van Steijvoort E, Chokoshvili D, J WC, Peeters H, Peeraer K, Matthijs G, et al. *Interest in expanded carrier screening among individuals and couples in the general population: systematic review of the literature*. Hum Reprod Update 2020; 26(3): 335-355.
- <sup>59</sup> Van Steijvoort E. *Reproductive Genetic Carrier Screening for Monogenic Conditions. Facilitating Informed Choice and Decision-Making*. Leuven, België: 2022.
- <sup>60</sup> Van Steijvoort E, Devolder H, Geysen I, Van Epperzeel S, Peeters H, Peeraer K, et al. *Expanded carrier screening in Flanders (Belgium): an online survey on the perspectives of nonpregnant reproductive-aged women*. Per Med 2021; 18(4): 361-373.
- <sup>61</sup> Archibald AD, McClaren BJ, Caruana J, Tutty E, King EA, Halliday JL, et al. *The Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project (Mackenzie's Mission): Design and Implementation*. J Pers Med 2022; 12(11): 1781.
- <sup>62</sup> Lakeman P, Plass AM, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, ten Kate LP. *Three-month follow-up of Western and non-Western participants in a study on preconceptional ancestry-based carrier couple screening for cystic fibrosis and hemoglobinopathies in the Netherlands*. Genet Med 2008; 10(11): 820-830.
- <sup>63</sup> Schuurmans J, Birnie E, Ranchor AV, Abbott KM, Fenwick A, Lucassen A, et al. *GP-provided couple-based expanded preconception carrier screening in the Dutch general population: who accepts the test-offer and why?* Eur J Hum Genet 2020; 28(2): 182-192.
- <sup>64</sup> Henneman L, Bramsen I, van Kempen L, van Acker MB, Pals G, van der Horst HE, et al. *Offering preconceptional cystic fibrosis carrier couple screening in the absence of established preconceptional care services*. Community Genet 2003; 6(1): 5-13.
- <sup>65</sup> Lakeman P, Plass AM, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, ten Kate LP. *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(8): 999-1009.
- <sup>66</sup> Schuurmans J. *Population-based expanded carrier screening reporting couple results only: mixed methods approach (proefschrift)*. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2021.
- <sup>67</sup> Wang T, Bahrapour M, Byrnes J, Scuffham P, Kirk E, Downes M. *Economic evaluation of reproductive carrier screening for recessive genetic conditions: a systematic review*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2022; 22(2): 197-206.
- <sup>68</sup> Busnelli A, Ciani O, Caroselli S, Figliuzzi M, Poli M, Levi-Setti PE, et al. *Implementing preconception expanded carrier screening in a universal*



- healthcare system: a model-based cost-effectiveness analysis*. Genet Med 2023; 100943.
- <sup>69</sup> Schofield D, Lee E, Parmar J, Kelly S, Hobbs M, Laing N, et al. *Economic evaluation of population-based, expanded reproductive carrier screening for genetic diseases in Australia*. Genet Med 2023; 25(5): 100813.
- <sup>70</sup> de Jong-Potjer L, Elsinga J. *Preconception counselling in general practice: evaluation of a systematic programme inviting couples contemplating pregnancy* (proefschrift). Universiteit Leiden; 2006.
- <sup>71</sup> Wildschut HI, van Vliet-Lachotzki EH, Boon BM, Lie Fong S, Landkroon AP, Steegers EA. *Preconceptiezorg: een onlosmakelijk onderdeel van de zorg voor moeder en kind*. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150(24): 1326-1330.
- <sup>72</sup> Steegers EA. *Embryonale gezondheid en preconceptiezorg: belang voor huidige en toekomstige generaties*. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158: A7373.
- <sup>73</sup> van der Zee B, de Beaufort I, Temel S, de Wert G, Denktas S, Steegers E. *Preconception care: an essential preventive strategy to improve children's and women's health*. J Public Health Policy 2011; 32(3): 367-379.
- <sup>74</sup> Actieprogramma Kansrijke Start. <https://www.kansrijkestart.nl/actieprogramma-kansrijke-start>. Geraadpleegd: 22 november 2023.
- <sup>75</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. *Pledge Preconceptionele gezondheid*. Den Haag, 25 juni 2021.
- <sup>76</sup> van Vliet-Lachotzki E, Steegers E, de Ruiter AM. *Zwangerwijzer*. <https://www.zwangerwijzer.nl/>. Geraadpleegd: augustus 2023.
- <sup>77</sup> Maas V. *The Development, Implementation and Evaluation of a Social Marketing Strategy to Improve Preconceptional Health*. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 2022.
- <sup>78</sup> Sijpkens MK, van Voorst SF, de Jong-Potjer LC, Denktas S, Verhoeff AP, Bertens LCM, et al. *The effect of a preconception care outreach strategy: the Healthy Pregnancy 4 All study*. BMC Health Serv Res 2019; 19(1): 60.
- <sup>79</sup> Beard CA, Amor DJ, Di Pietro L, Archibald AD. *"I'm Healthy, It's Not Going To Be Me": Exploring experiences of carriers identified through a population reproductive genetic carrier screening panel in Australia*. Am J Med Genet A 2016; 170(8): 2052-2059.
- <sup>80</sup> Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, Iori K, Patterson AS, Jacobson JL, et al. *An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals*. Genet Med 2013; 15(3): 178-186.
- <sup>81</sup> Antonarakis SE. *Carrier screening for recessive disorders*. Nat Rev Genet 2019; 20(9): 549-561.
- <sup>82</sup> Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, Hateley SL, Ganusova EE, Mudge J, et al. *Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing*. Sci Transl Med 2011; 3(65): 65ra64.



- <sup>83</sup> Punj S, Akkari Y, Huang J, Yang F, Creason A, Pak C, et al. *Preconception Carrier Screening by Genome Sequencing: Results from the Clinical Laboratory*. Am J Hum Genet 2018; 102(6): 1078-1089.
- <sup>84</sup> Karczewski K, Francioli L, Tiao G, Cummings B, Alföldi J, Wang Q, et al. *Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes*. bioRxiv 13 August 2019; 531210.
- <sup>85</sup> Gezondheidsraad. *Evaluatie hielprikscreening: beoordelingskader en eerste inventarisatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/49.





## Commissie en geraadpleegd deskundigen

### Samenstelling Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte voor het advies

#### Preconceptionele dragerschapsscreening

- prof. dr. I.D. de Beaufort, emeritus hoogleraar medische ethiek, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- dr. B.H.W. Faas, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, Radboudumc, Nijmegen
- dr. S.M.P.J. Jans, verloskundig onderzoeker, TNO Leiden
- dr. M.M.G. Leeflang, universitair hoofddocent klinische epidemiologie, Amsterdam UMC
- dr. K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- dr. C.R. Lincke, kinderarts en opleider erfelijke en aangeboren aandoeningen, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. E.A.P. Steegers, gynaecoloog en perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. W.J. Dondorp, emeritus hoogleraar humanisme en ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University, *structureel geraadpleegd deskundige*
- prof. dr. L. Henneman, hoogleraar patiëntperspectief genetische testen, Amsterdam UMC, *structureel geraadpleegd deskundige*
- dr. ir. A.D.C. Paulussen, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica, Maastricht UMC+, *structureel geraadpleegd deskundige*

#### Waarnemers

- P.J. ten Broeke, MSc, VWS, Den Haag
- drs. A. van Gent, VWS, Den Haag
- drs. R.H. Thöene, RIVM, Bilthoven

### Secretarissen

- dr. F.L. Büchner, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag



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

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

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

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Preconceptionele dragerschapsscreening.  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2023; publicatienr. 2023/18.

Auteursrecht voorbehouden

