

De dynamiek van



prenatale screening

Steeds breder testaanbod maakt morele keuzes noodzakelijk

mr. drs. Antina de Jong,
ethicus en jurist, Universiteit
Maastricht, Faculty of Health,
Medicine and Life Sciences,
afdeling Metamedica, onder-
zoeksinstituut GROW

dr. Wybo J. Dondorp,
ethicus, Universiteit Maas-
tricht, Faculty of Health, Medi-
cine and Life Sciences, afdeling
Metamedica, onderzoeksin-
stituten GROW en Caphri

dr. Christine E.M. de Die-Smulders,
klinisch geneticus, Maastricht
Medical Center, azM, afdeling
Klinische Genetica, Maastricht
Universitair Medisch Centrum,
onderzoeksinstituut GROW

prof. dr. Guido M.W.R. de Wert,
ethicus, Universiteit Maas-
tricht, Faculty of Health, Medi-
cine and Life Sciences, afdeling
Metamedica, onderzoeksinsti-
tuten GROW en Caphri

Correspondentieadres:
at.dejong@hes.unimaas.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

De mogelijkheden om foetale afwijkingen te constateren worden met de dag groter. Hierdoor begint de praktijk te wringen met het morele en juridische kader.

Nieuwe prenatale testen, die (het risico op) foetale afwijkingen kunnen vaststellen, vinden steeds sneller hun weg naar de screeningspraktijk. Door deze dynamiek komen de huidige doelstelling van en voorwaarden voor prenatale screening onder druk te staan. Prenatale screening beoogt zwangeren (en hun partners) in staat te stellen autonome reproductieve keuzes te maken. Elk screeningsaanbod vooronderstelt dat aan het proportionaliteitsvereiste is voldaan. Dat betekent dat de voordelen voor de deelnemers duidelijk moeten opwegen tegen de nadelen.¹

Trisomie 13 en 18

Onlangs heeft de Gezondheidsraad positief geadviseerd over uitbreiding van de prenatale screening met trisomie 13 en 18 (respectievelijk patauysyndroom en edwardssyndroom), naast trisomie 21 (downsyndroom).² Dat advies is inmiddels door de minister van VWS overgenomen. Trisomie 13 en 18 zijn wezenlijk andere aandoeningen dan downsyndroom: de intra-uteriene sterfte is hoog en van de levendgeborenen overlijdt 95 procent binnen een jaar. Als screening op trisomie 13 en 18 gaat plaatsvinden, zal de huidige risicoschattende combinatietest in het eerste trimester van de zwangerschap door toepassing van verschillende algoritmes tot twee afzonderlijke uitslagen leiden: een eventueel verhoogd risico op trisomie 21 enerzijds en trisomie 13 en 18 anderzijds. Deze differentiatie lost een bestaand dilemma op: de gangbare combinatietest kan naast de kans op trisomie 21 ook een verhoogd risico op trisomie 13 en 18 laten zien. Tot nu toe is het landelijk beleid om deze laatste bevinding niet mee te delen aan de zwangere, al kan in individuele gevallen op grond van goed hulpverlenerschap van dit beleid worden afgeweken.³

In de nieuwe situatie zullen zwangeren vooraf worden geïnformeerd over beide mogelijke uitkomsten, waarna zij toestemming kunnen geven voor het ontvangen van een of beide screeningsuitslagen. Zo kan aan het vereiste van informed consent en het recht op niet-weten worden voldaan. Overigens zullen hulpverleners uit de ene uitslag (trisomie 21) nog steeds de globale kans op de andere (trisomie 13 en 18) kunnen afleiden (tenzij in de rapportage van de uitslag geen specifieke laboratoriumwaardes worden aangegeven). Vooral als er in de loop van de zwangerschap complicaties optreden die mogelijk gerelateerd zijn aan een op die manier bekend geworden verhoogd risico, zal het voor de hulpverlener lastig zijn die bevinding te verzwijgen.

Ethische implicaties

Als een verhoogd risico op trisomie 21, 13 of 18 is vastgesteld, krijgt de zwangere een invasieve diagnostische test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) aangeboden. Er is discussie over de reikwijdte van deze test: moet dit de traditionele test (karyotypering) zijn of een snelle en beperkte zogenoemde RAD-test (verzamelnaam voor *rapid aneuploidy detection*)?⁴⁻⁶ Waar karyotypering alle microscopisch zichtbare chromosomale afwijkingen in kaart brengt, diagnosticeert RAD een beperkt aantal daarvan. Een keuze voor karyotypering impliceert dat een smalle 'toegangspoort' (verhoogd risico op trisomie 21, 13 en 18) toegang verschaft tot bredere diagnostiek. Zo ontstaat een gebrekkige aansluiting tussen beide testtrajecten en daarmee een doorbreking van de 'screeningslogica'.

De ethische implicaties daarvan zijn tweerlei. Enerzijds worden zwangeren mogelijk geconfronteerd met uitkomsten die zij niet

beeld: Corbis



Als een verhoogd risico op trisomie 21, 13 of 18 is vastgesteld, krijgt de zwangere een invasieve diagnostische test (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) aangeboden.

beeld: ANP Photo

Zwangeren kunnen voor keuzes worden gesteld die ze liever hadden vermeden

verwachten en waarvan de klinische relevantie soms moeilijk te bepalen is, zoals bij het klinefeltersyndroom (47, XXY). Anderzijds leidt deze breuk tot ongelijke toegang tot prenatale diagnostiek, omdat zwangeren met en zonder verhoogd risico op trisomie 21, 13 en 18 in beginsel eenzelfde risico hebben op overige klinisch relevante chromosomale afwijkingen die bij de karyotypering kunnen worden gevonden.⁴ Is het terecht dat het landelijk Draaiboek Prenatale Screening zwijgt over de reikwijdte van dit diagnostisch onderzoek, terwijl het toch deel uitmaakt van het prenatale screeningstraject?⁷ In ieder geval heeft de keuze tussen karyotypering en RAD morele implicaties die in de afweging betrokken moeten worden. De vraag is ook wiens keuze dit moet zijn: van de hulpverlener of van de zwangere zelf?

Andere afwijkingen

De huidige risicoschattende combinatietest bestaat uit onderzoek van matернаal bloed en echoscopische meting van de foetale nekplooi (*nuchal translucency*; NT). Hoewel de NT-meting is ingevoerd als onderdeel van de screeningstest op trisomie 21, 13 en 18, heeft deze zich intussen

ontwikkeld tot een test die de facto tevens gericht is op andere afwijkingen. Een NT $\geq 3,5$ mm is geassocieerd met intra-uteriene foetale dood, congenitale hartafwijkingen en tal van andere structurele defecten en genetische syndromen en deze bevinding is een indicatie voor geavanceerd echoscopisch onderzoek. Het ligt daarom in de rede zwangeren hierover voorafgaand aan de combinatietest te informeren, hoe lastig dit ook zal zijn gezien de diversiteit van mogelijke uitkomsten.⁸ Zo voorkom je een 'screeningsval', waarbij zwangeren met onvoorziene bevindingen worden geconfronteerd en zich voor keuzes gesteld zien die zij liever zouden hebben vermeden.⁹ Voor zover bekend gebeurt dit niet.

Hoewel kennis over sommige afwijkingen kan leiden tot aangepaste peri- of neonatale zorg en wellicht in de toekomst steeds vaker ook tot vormen van foetale therapie, volgt daaruit niet dat ongevraagd op andere condities dan de in het aanbod genoemde trisomieën mag worden getest.¹⁰ Idealiter zouden zwangeren bij de NT-meting de gelegenheid moeten krijgen aan te geven of zij over deze andere uitkomsten geïnformeerd willen worden ('recht op niet-weten'). De vraag is tot op welk niveau van detaillering dat mogelijk zou zijn, gezien de brede reikwijdte en het ongerichte karakter van deze meting.

SAMENVATTING

- Nieuwe testen vinden steeds sneller hun weg naar de prenatale screeningspraktijk.
- De reikwijdte van de risicoschattende combinatietest, de 20-weeken-echo en de vervolgdagnostiek verschuift.
- Een ongevraagd testaanbod vereist een rechtvaardiging en impliqueert morele keuzes.
- De praktijk en het huidige morele en juridische kader voor prenatale screening groeien steeds meer uit elkaar. De vraag is wat dat moet betekenen: begrenzing van de praktijk of aanpassing van het kader.

Echoscopisch onderzoek

Bij het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) rond 20 weken zwangerschap wordt gericht naar alle zichtbare orgaanstructuren gekeken. Naast neuralebuisdefecten, waarvoor het SEO primair is ingevoerd, brengt het ook andere afwijkingen aan het licht. Dit kunnen zowel ernstige als milde afwijkingen zijn, of 'sonomarkers' die een indicatie kunnen vormen voor vervolgonderzoek naar ongelijksoortige aandoeningen.

Staat het complexe en ongerichte karakter van het SEO het maken van weloverwogen reproductieve keuzes niet in de weg? Of is een meer algemene informatieverstrekking mogelijk, zodanig dat zwangeren nog steeds op een betekenisvolle manier kunnen beslissen om het SEO wel of niet te ondergaan (generic consent)? Daarbij moet worden bedacht dat zwangeren van het SEO vooral geruststelling verwachten en dat die echo hun de mogelijkheid biedt hun ongeboren kind voor het eerst goed te zien. Deze situatie is ook door betrokken hulpverleners onderkend als een moreel probleem, getuige hun streven te komen tot een protocol voor informatieverstrekking.

Array-CGH


Na afwijkende bevindingen bij de NT-meting en veelal ook na het SEO vindt geavanceerd echoscopisch onderzoek plaats. Daarmee vastgestelde afwijkingen kunnen op hun beurt leiden tot het aanbieden van invasieve diagnostiek die niet alleen karyotypering omvat, maar in toenemende mate tevens een zogenoemde array-comparatieve genomische hybridisatietest (array-CGH-test).^{6 11} Naarmate deze array-

CGH-test een bredere reikwijdte heeft, kan deze meer bevindingen opleveren waarvan de interpretatie lastig is: de zogenoemde *copy number variants*. Slechts in een aantal gevallen zal de onduidelijkheid kunnen worden opgelost door onderzoek bij de ouders zelf. Opnieuw zal de haalbaarheid van informed consent voor een dergelijke brede test lastig zijn. Als bij zo'n brede array-CGH ook de aanleg voor *late-onset*-ziekten bekend wordt (bijvoorbeeld BRCA-mutatie), kan dit ook een schending betekenen van het recht op niet-weten van het toekomstig kind.

Uit elkaar gegroeid

Onze samenleving beschouwt prenatale screening als een moreel gevoelige, maar bij een zorgvuldig aanbod verdedigbare praktijk. De dynamiek van prenatale screening heeft er echter toe geleid dat de praktijk en het normatieve kader in korte tijd drastisch uit elkaar zijn gegroeid.

Aan wijzigingen van het testaanbod liggen morele keuzes ten grondslag die vragen om explicitering en verantwoording. Dat is gebeurd bij het besluit over invoering van screening op trisomie 13 en 18. Die is vooraf getoetst aan het beginsel van proportionaliteit en aan de specifieke eisen van informatie en toestemming die vanuit het huidige morele en juridische kader van prenatale screening aan de orde zijn. Het is echter de vraag of implementatie van testtechnieken met een veel bredere reikwijdte binnen datzelfde kader kunnen worden gerechtvaardigd. Moet, als dat niet kan, van die nieuwe mogelijkheden worden afgezien? Dat is nog maar de vraag. Niet alleen de zich ontwikkelende praktijk staat ter discussie, de vraag is ook of het bestaande kader voldoende is toegesneden op de nieuwe uitdagingen die zich daar voordoen.

Alternatieve manieren om de bestaande vereisten (bijvoorbeeld rond informed consent) te operationaliseren, zonder daarmee het onderliggende principe van respect voor personen geweld aan te doen, moeten worden onderzocht. Deze zoektocht vergt een gezamenlijke inspanning van het veld en kaderstellende instanties. Omdat het uiteindelijk gaat om reproductieve keuzes voor zwangeren, dient daarbij ook hun perspectief nadrukkelijk te worden betrokken. 

Zwangeren verwachten van het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) vooral geruststelling.

beeld: iStockphoto



De literatuurlijst en eerdere MC-artikelen over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Literatuur

1. Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. De Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/05.
2. Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screenig op trisomie 13 en 18. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/01WBO.
3. RIVM. Centraal Orgaan Prenatale Screening. Landelijk beleid ten aanzien van rapporteren kans op foetaal Patau en Edwards syndroom (trisomie 13 en 18) bij de kansbepaling op foetaal Downsyndroom. December 2006.
4. Jong A de, Dondorp WJ, Wert GMWR de. Prenatale chromosoomdiagnostiek: breed of smal? Ethische overwegingen bij het testaanbod. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: A1060.
5. Boormans E, Birnie E, Bilardo C, Oepkes D, Bonse G, Lith J van. Karyotyping or rapid aneuploidy detection in prenatal diagnosis? The different views of users and providers of prenatal care. BJOG 2009; 116: 1396-9.
6. Kooper AJA. Innovation of prenatal genetic diagnostics in relation to improvement of care. Thesis. Enschede: Ipskamp Drukkers B.V., 2010.
7. Draaiboek Prenatale Screening Downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. Versie 1.0. RIVM - Centrum voor Bevolkingsonderzoek, 2007.
8. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, Maarle M van. Increased nuchal translucency in euploid fetuses – what should we be telling the parents? Pren Diagn. 2010; 30: 93-102.
9. Wert G de, Dondorp W: Ethical issues; in: van Vugt M, Shulman K (eds): Prenatal Medicine. New York/London: Taylor & Francis, 2006, 575-604.
10. Gezondheidsraad. Foetale therapie. Update van de stand van de wetenschap. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/10.
11. Boormans EMA. Prenatale microarray's: de toekomst van de prenatale diagnostiek? Ned Tijdschr Obstetrie Gynaecol 2009; 122: 264-8.