


ONDERZOEKSRAPPORT

Preconceptionele dragerschapsscreening in Nederland: gevolgen, maatschappelijk draagvlak en ethische aspecten

September 2021

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door  ZonMw

Voorwoord

Dit onderzoeksrapport is opgesteld voor het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vanuit een samenwerkingsverband van Amsterdam UMC, Universitair Medisch Centrum Groningen, Maastricht University en de VSOP Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen.

Voorliggende rapportage beschrijft de resultaten van verschillende deelstudies naar de opbrengsten en gevolgen van kennis over dragerschap, het maatschappelijk draagvlak voor preconceptionele dragerschapsscreening, en relevante ethische aspecten daarvan. De rapportage biedt aangrijpingspunten voor het vormgeven van beleid over het (al dan niet) aanbieden van preconceptionele dragerschapsscreening aan wensouderparen in Nederland.

De deelstudies die beschreven zijn in dit rapport zijn mede mogelijk gemaakt door ZonMw-programma Ethiek en Gezondheid 3.

Wij willen alle stakeholders bedanken voor hun bereidheid om deel te nemen aan de verschillende deelstudies. Veel dank ook aan de leden van de Project Oversight Committee voor hun tijd en de constructieve feedback bij de verschillende onderdelen van het project.

Het Projectteam

Definities en afkortingen

De meeste definities/begrippen die in dit rapport gebruikt worden zijn gebaseerd op de Richtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen (2020)¹

Autosomaal recessieve overerving

Beide ouders van een kind met een autosomaal recessieve aandoening hebben ieder één genafwijking (pathogene variant). Het kind zelf heeft van elk van beide ouders juist de twee afwijkende genen gekregen. De ouders hebben als dragers van slechts één genafwijking, met daarnaast een normaal gen, nagenoeg nooit verschijnselen van de aandoening.

Brede versus smalle dragerschapstest

Brede dragerschapstest: het gelijktijdig testen op dragerschap van enkele tientallen tot vele honderden (autosomaal) recessieve aandoeningen (in het Engels genaamd “Expanded Carrier Screening” (ECS)); indien populatiebreed aangeboden “Expanded Universal Carrier Screening (EUCS)”.

Smalle dragerschapstest: Dragerschapsonderzoek dat zich op één of slechts enkele recessieve aandoeningen richt (vaak doelgroep specifiek).

Cascade-onderzoek

Gericht genetisch onderzoek dat gedaan wordt bij de naaste familieleden van een individu met een genetische vastgestelde aandoening of dragerschap of van paren die een kind met een aandoening hebben gekregen.

Consanguiniteit

Bloedverwantschap tussen de man en de vrouw. Zij delen tenminste één gemeenschappelijke voorouder.

CF, cystic fibrosis, taaislijmziekte

Een recessief erfelijke en niet te genezen aandoening. Diverse organen zoals de longen, alvleesklier en voortplantingsorganen werken niet goed door dik taai slijm. Per jaar worden zo'n 25 kinderen per jaar geboren met deze aandoening. Naar schatting is 1 op de 30 Nederlanders drager van CF.

Drager

Dragers van slechts één genafwijking (pathogene variant) met daarnaast een normaal gen hebben geen verschijnselen van de aandoening (of heel soms zéér milde klachten). Iedereen is drager van naar schatting gemiddeld 4 tot 5 aandoeningen.

¹https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preconceptie_dragerschapsonderzoek_pdo_voor_hoogrisicogroepen/start_pagina_-_pdo.html

Dragerparen

Paren voor wie geldt dat de man en de vrouw beiden (heterozygoot) drager zijn van een pathogene (ziekmakend) genetische variant in hetzelfde gen of vrouwelijke draagsters van een X-gebonden aandoening. Hierdoor bestaat er in elke zwangerschap een kans van 1 op 4 (25%) op een aangedaan kind.

Dragerschapstest op basis van etnische of geografische afkomst

Dragerschapstest waarvan de inhoud (de specifieke aandoeningen/genen) is afgestemd op de relatief frequenter voorkomende aandoeningen binnen die subgroep van de bevolking (in het Engels genaamd “Ancestry-based carrier screening”)

Etnische afkomst

Verwijst in dit rapport naar “genetische afkomst” gebaseerd op de zelf-gerapporteerde oorspronkelijke afkomst van de (verre) voorouders.

HbP, hemoglobinopathieën

Een verzamelnaam voor vormen van ernstige erfelijke bloedarmoede, zoals sikkelcelziekte, alfa-thalassemie en bèta-thalassemie. Deze aandoeningen komen door natuurlijke selectie veel voor in vroegere malariagebieden.

Hoogrisicogroep

Paren (en individuen) die op basis van etniciteit of geografische afkomst en/of consanguïniteit een hogere kans hebben om een drager of dragerpaar te zijn van één of meerdere (specifieke) autosomaal recessieve aandoeningen *ten opzichte van* het algemene populatierisico van de gehele bevolking om drager of dragerpaar te zijn van die aandoening(en). Zij hebben hierdoor een medische indicatie voor (verwijzing voor) preconceptioneel dragerschapsonderzoek.

NGS, next-generation sequencing

Vorm van DNA onderzoek waarbij met hoge betrouwbaarheid de DNA sequentie van vele genen tegelijkertijd (‘high throughput’) onderzocht kunnen worden op pathogene varianten.

Opportunistische screening

Alleen die leden van de doelgroep krijgen het aanbod die zich in een situatie bevinden die een gelegenheid (‘opportunity’) vormt om hen daarmee te benaderen. Bijvoorbeeld als zij om een andere reden toch al naar een zorgverlener komen.

Parenuitslag versus individuele uitslag

Parenuitslag: aan het paar wordt alleen teruggekoppeld of zij een dragerpaar zijn van één of meerdere autosomaal recessieve aandoening(en) uit de betreffende test, of niet. Individueel dragerschap wordt niet in de uitslag gerapporteerd als de partner geen drager is van dezelfde aandoening. Individuele uitslag: een individu wordt zelf

geïnformeerd over de eigen uitslag van de test, ook als beide partners parallel worden getest en de andere partner blijkt geen drager van dezelfde aandoening.

Populatiebrede dragerschapsscreening

Verwijst in dit rapport naar een aanbod van screening op dragerschap van een groot aantal (tientallen of zelfs honderden) aandoeningen, dat wordt gedaan aan een algemene (dat wil zeggen: niet op *a priori* verhoogd risico geselecteerde) doelgroep. Het gaat dus om een brede test aan een algemene doelgroep. Die kan op drie manieren worden aangeboden:

- 'op eigen verzoek' (beschikbaar stellen voor alle paren met kinderwens die er gebruik van willen maken, zoals nu gebeurt via de website van twee academische centra, maar hier valt ook te denken aan aanbod door buitenlandse commerciële laboratoria);
- 'opportunistisch' (aanbod aan goed bereikbare paren in specifieke subgroepen, bijvoorbeeld alle paren die zich voor hulp bij voortplanting melden bij een fertilitieitscentrum);
- 'programmatisch' (een aanbod waarmee wordt getracht de volledige doelgroep: alle paren met kinderwens of zwangeren, systematisch te bereiken).

PDO, preconceptie dragerschapsonderzoek

Preconceptie is een test voorafgaande een zwangerschap. De term 'dragerschapsonderzoek' verwijst naar meer dan alleen de dragerschapstest. Ook de organisatie van het testaanbod, de verwerking van de uitslag en de informatie aan en het gesprek met de persoon die de test ondergaat (counseling), horen bij het onderzoek.

Screening of bevolkingsonderzoek

Een aanbod van medisch onderzoek aan personen die in beginsel geen gezondheidsklachten hebben, gericht op de vroege opsporing (of uitsluiting) van een reeds latent aanwezige ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten (1). Bij reproductieve screening naar dragerschap betreft het dan de erfelijke aanleg voor ziekte bij het nageslacht, niet bij de gescreende personen zelf, omdat dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen nagenoeg nooit gezondheidsklachten geeft.

Sequentieel testen versus parallel testen

Sequentieel testen: de uitslag van de eerst geteste partner van dit paar wordt afgewacht alvorens de tweede partner van dit paar wordt getest. De tweede partner wordt in principe alleen getest als de eerst geteste drager blijkt te zijn. Parallel testen: de dragerschapstest wordt bij de beide partners tegelijk ingezet

WES, whole exome sequencing

DNA-onderzoek waarbij alle bekende genen in één keer kunnen worden bekeken.

X-gebonden of geslachtsgebonden overerving

De aanleg voor een erfelijke aandoening ligt hierbij op het X-chromosoom. Moeders van een kind met X-gebonden aandoening hebben de aandoening zelf niet, maar zijn draagster. Zonen van draagsters hebben 50% kans om het afwijkende gen (pathogene variant) en dus de aandoening te erven. Dochters hebben 50% kans om draagster te zijn en hebben dan de aandoening zelf niet.

Meer informatie over erfelijkheid en overerving:

- www.erfelijkheid.nl
- www.benikdrager.nl
- www.thuisarts.nl/zwanger-worden-en-erfelijke-ziektes
- www.zwangerwijzer.nl
- www.strakswangerworden.nl/vraag-antwoord/erfelijkheid
- www.huisartsengenetica.nl/info/dragerschapstesten

Richtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen:

- https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preconceptie_dragerschapsonderzoek_pdo_vo_or_hoogrisicogroepen/startpagina_-_pdo.html

Inhoud

Projectleden	9
Project Oversight Commissie	10
1. Inleiding	11
1.1. Achtergrond	11
1.2. Doelstelling en onderzoeksvragen	15
1.3. Plan van aanpak	15
2. Normatieve kader van dragerschapsscreening	167
2.1. Conceptuele onderscheidingen	18
2.2. Criteria voor verantwoorde screening	20
2.3. Het bijzondere doel van reproductieve screening	21
2.4. Autonomie en verantwoordelijkheid van ouders en professionals	27
2.5. Implicaties van de autonomiedoelstelling voor de praktijk van het aanbod	28
2.6. Rechtvaardigheid	36
2.7. Dragerschapsscreening en de Wet op het bevolkingsonderzoek	39
3. Individuele gevolgen van kennis over dragerschap	41
3.1. Effect op de reproductieve besluitvorming	41
3.2. Redenen om wel of niet deel te nemen aan dragerschapsscreening	42
3.3. Effect op het psychologisch welbevinden	43
4. Maatschappelijke gevolgen en draagvlak dragerschapsscreening	47
4.1. Mogelijke maatschappelijke gevolgen	48
4.2. Draagvlak en (intentie tot) deelname in de doelgroep	50
4.3. Draagvlak onder (ouders van) mensen met een aandoening	52
4.4. Ervaringen en attitudes van zorgverleners	54
5. Ethische aspecten van dragerschapsscreening in verschillende scenario's	59
5.1. Géén dragerschapsscreening	60
5.2. Aanbod aan hoogrisicogroepen	61
5.3. Populatiebrede dragerschapsscreening	63
5.4. Populatiebrede dragerschapsscreening in de voortplantingsgeneeskunde	71
6. Ethische aspecten dragerschapsscreening in de reproductieve screeningsketen	734
6.1. De kindwens als begin van de reproductieve screeningsketen	75
6.2. Relatie met de hieprikscreening van pasgeborenen	78
7. Conclusies	81
8. Aandachtspunten & beleidsopties	86
Referenties	91
Bijlagen	100
1. Bijlage 1: Onderzoeksmethoden	100

Projectleden

			
<p>Prof.dr. Lidewij Henneman, projectleider</p> <p>Dr. Anke Woudstra, uitvoerend onderzoeker</p> <p>Prof.dr. Martina Cornel, coördinatie POC</p> <p>Dr. Phillis Lakeman, projectadviseur</p> <p>Drs. David Klein, junior onderzoeker</p> <p>Kris van den Enden, stagiair</p>	<p>Prof.dr. Irene van Langen, mede projectleider</p> <p>Dr. Lieke van den Heuvel, uitvoerend onderzoeker</p> <p>Dr. Erwin Birnie, projectadviseur</p> <p>Dr. Mirjam Plantinga, projectadviseur</p> <p>Drs. Nina van den Berg, junior onderzoeker</p>	<p>Prof.dr. Wybo Dondorp, mede projectleider en uitvoerend onderzoeker</p> <p>Dr. Sanne van der Hout, projectadviseur en uitvoerend onderzoeker</p> <p>Prof.dr. Guido de Wert, projectadviseur</p>	<p>Drs. Elsbeth van Vliet-Lachotzki, projectadviseur</p>

Project Oversight Commissie

Voor het project is een onafhankelijke Project Oversight Commissie (POC) ingesteld. De reden hiervoor is dat twee centra (Amsterdam UMC en UMCG) die betrokken zijn bij de uitvoering van het project, zelf ook dragerschapsscreening aanbieden en, hoe indirect ook, belang zouden kunnen hebben bij de uitkomsten van het onderzoek. Om mogelijke vooringenomenheid van de onderzoekers te signaleren is een onafhankelijke commissie (POC) ingesteld. De POC ging na of het onderzoek objectief werd uitgevoerd.

POC leden

De POC leden zijn geselecteerd op basis van hun expertise en hun link met maatschappelijke dan wel professionele organisaties. Zij zijn (overwegend) niet verbonden aan de drie centra die het onderzoek doen:

- Dr. E.H. Hoefsloot, voorzitter Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
- Prof.dr. W.A.G. van Zelst-Stams, voorzitter Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- Dr. J.E. Martens, bestuurslid Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Drs. A. Mooij, adviseur Patiëntenfederatie NL (tijdelijk vervangen door M. Ensink)
- Drs. R. Thoene (vanaf 1 feb 2021), programma adviseur pre- en neonatale screeningen, RIVM (dr. E. Dekkers tot 1 okt 2020 en dr. M. Weda tot 1 feb 2021)
- Dr. N.A.A. Giesbertz, ethicus, AIOS klinische genetica, UMCU
- Dr. D.G. van Tol, medisch socioloog, UMCG
- Drs. M. Zwart, huisarts Dokhuis Oude Pekela

POC bijeenkomsten

De POC is negen keer (online) bij elkaar gekomen (21 sept 2020, 9 okt 2020, 2 nov 2020, 7 dec 2020, 4 jan 2021, 1 feb 2021, 1 maart 2021, 3 mei 2021, 30 augustus 2021), onder leiding van een voorzitter (Hoefsloot) en een notulist (Giesbertz). De commissie heeft meegekeken bij de opzet van alle gebruikte materialen en methoden, de stakeholdersbijeenkomst, de resultaten van het onderzoek en een conceptversie van het eindrapport). Naar aanleiding hiervan zijn relevante aanpassingen gedaan.

1. Inleiding

1.1. Achtergrond

De geboorte van een kind met een ernstige erfelijke aandoening komt meestal onverwacht. Voor een deel van deze erfelijke aandoeningen geldt dat ouders drager zijn zonder dat dit bekend was in hun familie en zonder dat zij dat wisten. Paren met een kinderwens kunnen met een dragerschapstest al voor de zwangerschap te weten komen of ze een dragerpaar zijn en in elke zwangerschap een verhoogde kans van 1 op 4 (25%) hebben op een kind met een recessief erfelijke aandoening.² Hierdoor kunnen zij meer geïnformeerd keuzes maken bij het krijgen van kinderen. Deze keuzes³ omvatten onder andere het afzien van het krijgen van eigen biologische kinderen, preïmplantatie genetisch testen (PGT) of prenatale diagnostiek gevolgd door een eventuele zwangerschapsafbreking.

Hoe vaak komen recessieve aandoeningen voor?

Er zijn ongeveer 1900 autosomaal recessieve aandoeningen bekend, waarvan vele gepaard gaan met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking en op jonge leeftijd tot uiting komen (2, 3). Geschat wordt dat iedereen drager is van gemiddeld 4 tot 5 autosomaal recessieve aandoeningen (mild tot ernstig) (4). Dragerschap van cystic fibrosis (CF) komt het meest voor; 1 op de 30 personen is drager. Bij ongeveer 1 op de 100/125 paren zijn beide partners drager van dezelfde ernstige autosomaal recessieve aandoening (4). Daaruit volgt dat per 100.000 kinderen ongeveer 225 kinderen geboren worden met een ernstige autosomaal recessieve aandoening (4). Daarmee is de *a priori* kans op een kind met een recessieve aandoening per zwangerschap 1 op 400/500. Deze kans is vergelijkbaar met de gemiddelde kans op het krijgen van een kind met downsyndroom (5).

Huidige aanbod in Nederland

Op dit moment komen mensen met een positieve familieanamnese voor een autosomaal recessieve aandoening of dragerschap in aanmerking voor een gerichte dragerschapstest. Daarnaast is in 2020 de Richtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek voor Hoogrisicogroepen verschenen (6). De richtlijn behelst de aanbeveling aan zorgverleners om paren met een kinderwens uit hoogrisicogroepen te informeren over de mogelijkheden van dragerschapsonderzoek, wanneer zij zich om welke andere reden dan ook bij hen melden. Voor deze paren geldt een hogere dan gemiddelde kans op het krijgen van een kind met een

² In dit rapport wordt met dragerparen bedoeld: paren waarvan beide partners drager zijn van dezelfde aandoening bij autosomaal recessieve aandoeningen, dan wel paren waarvan de vrouwelijke partner drager is bij x-gebonden aandoeningen.

³ Dragerparen kunnen afzien van het krijgen van (meer) 'biologisch eigen' kinderen; het risico accepteren; gebruik maken van eicel- of zaaddonatie van een donor die geen drager is voor de aandoening, voorafgaand aan een zwangerschap gebruik maken van kunstmatige bevruchting (IVF/ICSI) en pre-implantatie genetisch testen (PGT) ten behoeve van embryoselectie; of een natuurlijke zwangerschap nastreven en tijdens de zwangerschap gebruik maken van invasieve prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) en eventueel kiezen voor een afbreking van de zwangerschap indien de foetus is aangedaan. Tijdens de zwangerschap gebruik maken van niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) is voor de meeste autosomaal recessieve aandoeningen nog niet mogelijk. Ook kan het overwegen van adoptie voor sommige paren een optie zijn en voor de afzonderlijke partners bestaat (in sommige culturen niet ongebruikelijk) ook de optie van het vooraf kiezen van een andere partner (met wie geen gezamenlijk dragerschap bestaat) (Bron: Richtlijn PDO voor Hoogrisicogroepen, 2020).

recessieve aandoening. Hoogrisicogroepen zijn in deze richtlijn gedefinieerd op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguïteit. Het gaat om:

- Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden 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).
- Consanguïne paren.

Voor mensen met een aandoening of dragerschap in de familie en hoogrisicogroepen is dragerschapsonderzoek (genetische counseling en desgewenst testen) geïndiceerd en wordt dit vergoed door de zorgverzekering. Behalve waar het gaat om consanguïne paren wordt hierbij gebruik gemaakt van een zogenaemde “smalle” test gericht op een of enkele aandoeningen (vaak doelgroepspecifiek). Een bekend voorbeeld is het kinderwenspreekuur in Volendam, waar paren getest kunnen worden op vier ernstige aandoeningen die vaker voorkomen in deze gemeenschap (Tabel 1.1).

In 2007 adviseerde de Gezondheidsraad (7) een grootschalige pilot voor dragerschapsscreening op hemoglobinopathieën (HbP) en cystic fibrosis (CF) om de haalbaarheid en effectiviteit in Nederland te onderzoeken. Dit advies is echter niet opgevolgd en tot op heden is er in Nederland geen ‘standaard’ aanbod van dragerschapsscreening ingebed in de reguliere zorg. De Richtlijn PDO voor hoogrisicogroepen is nog niet breed geïmplementeerd. Wel bieden sommige verloskundigenpraktijken in de zwangerschap een HbP dragerschapstest aan paren (oorspronkelijk) afkomstig uit endemische malariagebieden (8).

Door technologische ontwikkelingen is het nu ook mogelijk om brede testpanels te ontwerpen, waarmee op tientallen tot honderden recessieve aandoeningen tegelijk kan worden getest. Dit wordt een brede dragerschapstest genoemd. Daarmee is populatiebrede dragerschapsscreening voor alle paren met kinderwens een realistisch scenario geworden.⁴ Rapporten van de Gezondheidsraad verwezen reeds naar deze nieuwe mogelijkheid (7, 9-11). Het gaat hier om een dubbele verbreding ten opzichte van het aanbod aan hoogrisicogroepen: **een verbreding van de test** (meer aandoeningen) en een **verbreding van de doelgroep** (onafhankelijk van afkomst voorouders). In de internationale literatuur wordt meestal gesproken van ‘expanded carrier screening’ (ECS), maar daarmee komt dat dubbele karakter van de bedoelde verbreding niet goed uit de verf. Vandaar dat wel is voorgesteld: ‘expanded universal carrier screening’ (EUCS) (12). In dit rapport gebruiken we de aanduiding ‘populatiebrede dragerschapsscreening’. Ook bij die term moet dus worden bedacht dat het gaat om een in dubbele zin brede test, waarmee alle paren met kinderwens, ongeacht hun *a priori* risico, zich

⁴ In Nederland is in 2012 de Landelijke Werkgroep Preconceptie Dragerschapsscreening (WPCS) van de VKGN/VKGL opgericht. Deze werkgroep heeft als doel te komen tot landelijke afstemming en kwaliteitsrichtlijnen preconceptie dragerschapsscreening, waaronder het formuleren van randvoorwaarden voor een verantwoorde implementatie in Nederland. www.vkgn.org/vkgn/werkgroepen/werkgroep-preconceptionele-dragerschapsscreening

op gezamenlijk dragerschap van een groot aantal recessieve aandoeningen tegelijkertijd kunnen laten testen.

Bij consanguïne paren wordt bij voorkeur ook gebruik gemaakt van een brede dragerschapstest. Populatiebrede dragerschapsscreening in deze betekenis van het woord kan behalve aan alle paren uit de algemene bevolking ook worden aangeboden aan een deelpopulatie die is afgebakend op andere gronden dan het *a priori* risico: bijvoorbeeld alle paren die zich voor hulp bij voortplanting melden bij een fertiliteitscentrum.

Sinds 2016 kunnen paren uit de algemene bevolking die niet tot een hoogrisicogroep behoren via twee universitair medische centra (Amsterdam UMC en UMCG)⁵ tegen eigen betaling een test krijgen op tientallen ernstige aandoeningen tegelijk (zie overzicht Tabel 1.1). Voor het aanbod in Amsterdam (50 aandoeningen; 650 euro per persoon) kunnen geïnteresseerde paren zichzelf aanmelden via de website voor een pre-test counseling consult op de polikliniek Klinische genetica. Individuele uitslagen worden gegeven. In Groningen bieden zes getrainde huisartsen een brede dragerschapstest aan (70 aandoeningen; 1100 euro per paar). Alleen parenuitslagen worden gerapporteerd. Naast deze brede testen voor paren uit de algemene bevolking biedt het MUMC in Maastricht sinds 2018 aan consanguïne paren (bijv. neef-nicht) de mogelijkheid om zich te laten testen op gezamenlijk dragerschap van meer dan 1900 aandoeningen (Tabel 1.1).

Tabel 1.1 Overzicht huidige aanbod van dragerschapsonderzoek in Nederland

Centrum	Amsterdam UMC		UMCG	MUMC+
<i>Sinds</i>	2012	2016	2016	2018
<i>Genen</i>	4 genen	50 genen	50-70 genen	>2000 genen
<i>Individuele/parenuitslag</i>	Individueel Sequentieel/ parallel	Individueel Sequentieel/ parallel	Parenuitslag	Parenuitslag
<i>Kosten</i>	Vergoed	650 euro per test	950 euro per paar	Vergoed
<i>Voor wie?</i>	Volendam	Algemene bevolking	Algemene bevolking	Consanguïne paren

Aanbod van dragerschapsscreening in het buitenland

Wereldwijd is dragerschapsscreening tot nu toe vooral gericht geweest op screening op één of enkele aandoeningen op basis van afkomst (etniciteit/geografisch), zoals screening op beta-thalassemie in Cyprus waar deze aandoening veel voorkomt of screening op Tay-Sachs in de Ashkenazi Joodse gemeenschap. In het Verenigd Koninkrijk wordt vroeg in de zwangerschap gescreend op hemoglobinoopathieën.⁶ In de Verenigde Staten wordt universele dragerschapsscreening op CF en spinale spieratrofie (SMA) geadviseerd (13), maar wordt in de

⁵ Amsterdam UMC: www.dragerschapstesten.nl

UMCG: www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/erfelijkheid/dragerschapstest

⁶ www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-for-sickle-cell-and-thalassaemia/

praktijk (en met name door commerciële aanbieders) steeds vaker brede dragerschapsscreening aangeboden. Recent verscheen een advies van de American College of Medical Genetics om alle zwangeren en paren met kinderwens een screeningspanel aan te bieden van recessieve aandoeningen met een dragerschapfrequentie van 1 op 200 of groter (14). Zij adviseren om het aanbod niet te beperken tot CF en SMA aangezien *“these do not provide equitable evaluation of all racial/ethnic groups”* en een breder aanbod aan iedereen is *“the first step toward equity in carrier screening and clinical follow up”*.

In Nederland is geen aanbod van dragerschapsscreening vanuit commerciële bedrijven toegestaan, hoewel bekend is dat ook in Nederland sommige paren een dergelijke test kopen in het buitenland. In België heeft de Hoge Gezondheidsraad in 2017 een rapport uitgebracht met aanbevelingen rond dragerschapsscreening. Sinds eind 2019 is preconceptionele dragerschapsscreening op 1200 aandoeningen landelijk beschikbaar en wordt dit aangeboden door alle klinisch genetische centra (15). Paren betalen hiervoor ongeveer 1400 euro en ontvangen een parenuitslag, met uitzondering van dragerschap voor de zeven meest frequente aandoeningen waarvoor een individuele uitslag wordt afgegeven (16). Ondanks de positieve attitudes en interesse van wensouderparen, is de deelname aan de test tot nu toe gering (17). Mogelijk spelen onbekendheid met de test en de kosten hierbij een rol. In Australië is een door de overheid gefinancierde pilotstudie gestart waarbij 10.000 paren kosteloos gescreend kunnen worden op zo'n 1000 aandoeningen⁷. Dit initiatief heet *“Mackenzie’s Mission”* naar een dochter van een Australisch echtpaar dat op jonge leeftijd overleed aan SMA, waarna dit echtpaar naar de media en overheid stapte om aandacht te vragen voor dragerschapsscreening. Het onderzoek gaat na hoe dragerschapsscreening verantwoord aangeboden kan worden aan alle paren met kinderwens in Australië.

⁷ www.mackenziesmission.org.au

1.2. Doelstelling en onderzoeksvragen

Op dit moment is er nog onvoldoende kennis beschikbaar om een verantwoord besluit te kunnen nemen over het (al dan niet) aanbieden van preconceptionele dragerschapsscreening aan alle wensouderparen in de algemene bevolking in Nederland. Dit onderzoek richt zich op de opbrengsten en gevolgen van kennis over dragerschap, op het maatschappelijk draagvlak voor preconceptionele dragerschapsscreening, en op relevante ethische aspecten daarvan.

Daarbij zijn de volgende onderzoeksvragen uitgewerkt:

1. Wat is het normatieve kader van dragerschapsscreening? (Hoofdstuk 2)
2. Wat zijn de individuele gevolgen van kennis over dragerschap? (Hoofdstuk 3)
3. Wat zijn de maatschappelijke gevolgen van en draagvlak voor (populatiebrede) dragerschapsscreening in Nederland? (Hoofdstuk 4)
4. Wat zijn de ethische implicaties van dragerschapsscreening in verschillende scenario's? (Hoofdstuk 5)
5. Wat zijn de ethische implicaties van een aanbod van (populatiebrede) dragerschapsscreening voor de reproductieve screeningsketen? (Hoofdstuk 6)

Op basis van de resultaten zijn conclusies (Hoofdstuk 7) en (beleids)opties ten aanzien van preconceptionele dragerschapsscreening in Nederland geformuleerd (Hoofdstuk 8).

1.3. Plan van aanpak

De onderzoeksvragen zijn uitgewerkt met verschillende deelstudies die in 2020-2021 zijn uitgevoerd:

- Literatuuronderzoek naar de maatschappelijke en psychologische aspecten van dragerschapsscreening (Hoofdstuk 3 en 4);
- Vragenlijstonderzoek naar de attitudes van (ouders van) mensen met een recessieve aandoening en ouders van een kind met downsyndroom ten aanzien van dragerschapsscreening (Hoofdstuk 4);
- Kwalitatief onderzoek onder huisartsen, verloskundigen en fertilitateitsartsen naar het aanbod van dragerschapsscreening en hun mogelijke rol daarin (Hoofdstuk 4);
- Groepsgesprekken onder lager opgeleide mensen met kinderwens uit de algemene bevolking over hun attitudes ten aanzien van dragerschapsscreening (Hoofdstuk 4);
- Een stakeholdersbijeenkomst, waarbij de scenario's zoals beschreven in Kader 1.1 zijn bediscussieerd (Hoofdstuk 4);
- Onderzoek naar de ethische implicaties van dragerschapsscreening (Hoofdstuk 2, 5 en 6).

De methoden van de verschillende deelstudies staan beschreven in Bijlage 1.

De deelstudies zijn beoordeeld door de medisch-ethische toetsingscommissie van Amsterdam UMC, locatie VUmc (No.2020.464).

Mogelijk aanbod van dragerschapsscreening in Nederland

Voor een aanbod van dragerschapsscreening in Nederland zijn veel verschillende opties te bedenken, zoals minder screening dan nu het geval is, het huidige aanbod aan hoogrisicogroepen (conform de richtlijn PDO voor hoogrisicogroepen) of een aanbod van populatiebrede screening op meerdere aandoeningen aan paren met kinderwens in de algemene bevolking (zie Kader 1.1). Voor alle opties geldt dat dragerschapsonderzoek zowel prenataal als preconceptioneel aangeboden kan worden. Een uitwerking van de mogelijke opties is als leidraad gebruikt voor de deelstudies in dit rapport (zie bijlage 1.5).

Kader 1.1 Mogelijke opties voor dragerschapsscreening in Nederland

GEEN DRAGERSCHAPSSCREENING

Er wordt helemaal geen dragerschapsscreening meer aangeboden. Een dragerschapstest is alleen beschikbaar voor mensen met een recessief erfelijke aandoening in de familie (ook in de vorm van ‘cascade-onderzoek’) en beperkt zich tot de aandoening die in die familie voorkomt.

AANBOD AAN HOOGRISICOGROEPEN

Dragerschapsonderzoek wordt, behalve aan mensen met een recessief erfelijke aandoening in de familie, aangeboden aan paren met een kinderwens die in een hoogrisicogroep vallen. Het huidige aanbod zoals beschreven in de Richtlijn PDO heeft een ‘opportunistisch’ karakter. Om de toegankelijkheid van het aanbod van dragerschapsonderzoek voor hoogrisicogroepen te vergroten, zou een programmatisch aanbod kunnen worden overwogen.

POPULATIEBREDE DRAGERSCHAPSSCREENING

Populatiebrede dragerschapsscreening kan op verschillende manieren worden aangeboden aan paren met kinderwens:

- Testen ‘op eigen verzoek’ is behalve via buitenlandse commerciële aanbieders, beschikbaar op initiatief van (tot nu toe) twee academische centra
- ‘Opportunistisch’: populatiebrede dragerschapsscreening kan in verschillende settings worden aangeboden, waaronder de voortplantingsgeneeskunde en de klinische genetica.
- Programmatisch: alle paren met kinderwens worden systematisch benaderd met een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening.

2. Normatieve kader van dragerschapsscreening

Samenvatting

Doel van dragerschapsscreening

- Het doel van (op selectieve voortplanting gerichte) dragerschapsscreening dient te zijn: het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzemogelijkheden die wensouders zonder de screening niet zouden hebben gehad en die door (velen van hen) als zinvol worden beschouwd in het licht van wat er bij het krijgen van een kind met een ernstige aandoening op het spel staat. Dragerschapsscreening kan tevens gericht zijn op het mogelijk maken van gezondheidswinst bij aandoeningen die in de hielprikscreening van pasgeborenen soms te laat worden gediagnosticeerd.

Implicaties voor de vormgeving van het screeningsaanbod

- De afbakening van het testpanel van op selectieve voortplanting gerichte dragerschapsscreening moet worden bepaald door de vraag welke dragerschapsinformatie leidt tot zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden voor wens-ouderparen.
- De haalbaarheid van geïnformeerde besluitvorming dient een belangrijk aandachtspunt te zijn, met name als bij een breed testpanel sprake is van mogelijke uitkomsten met sterk uiteenlopende implicaties.
- Een preconceptioneel aanbod verdient de voorkeur boven een aanbod dat *uitsluitend* wordt gedaan aan paren die al zwanger zijn.

Vereisten van rechtvaardigheid

- Als de voordelen van screening voor de betrokkenen duidelijk opwegen tegen de nadelen, moet het aanbieden ervan in de publieke gezondheidszorg voldoen aan vereisten van rechtvaardigheid:
 - a. Ongelijke toegang staat haaks op het uitgangspunt van *formele rechtvaardigheid*;
 - b. Bij de vraag of vergoeding uit publieke of collectieve middelen te verantwoorden valt (*distributieve rechtvaardigheid*), mogen eventuele besparingen als gevolg van de screening worden verdisconteerd.

Autonomie en verantwoordelijkheid van ouders en professionals

- De autonomiedoelstelling onderstreept het hoogstpersoonlijke karakter van reproductieve keuzes en zegt dat die niet tot instrument van een maatschappelijke doelstelling mogen worden gemaakt. Vandaar ook de nadruk op niet-directieve, dat wil zeggen: zo min mogelijk sturende, informatie en counseling door bij de screening betrokken professionals. Maar daarmee is niet gezegd dat reproductieve keuzes moreel gesproken om het even zijn. Voor zover die keuzes kunnen leiden tot de geboorte van een kind dat wel of niet gezond zal zijn, staan ze niet los van het perspectief van ouderlijke verantwoordelijkheid. De vraag wat dat voor het te nemen besluit betekent, hoeft door zorgverleners bij de counseling niet angstvallig te worden vermeden, zeker

niet als sprake is van een grote kans op ernstig leed bij het toekomstige kind.

- Als dragerparen niet langs natuurlijke weg zwanger kunnen worden, zijn zij niet de enige partij die invulling geven aan het beginsel van verantwoordelijkheid voor het welzijn van het te verwekken kind. Ook professionals in de voortplantingsgeneeskunde dragen die verantwoordelijkheid vanwege hun betrokkenheid bij de totstandkoming van de zwangerschap. Als een paar drager is van een evident ernstige aandoening, mag de arts, in overeenstemming met standpunten van de (inter)nationale beroepsverenigingen, aandringen op uitsluiting van dit risico om zo de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen. Als het paar weigert hieraan mee te werken, kan dit voor de arts en andere betrokken professionals een legitieme reden zijn om van hulp bij voortplanting af te zien.

In dit hoofdstuk bespreken we de ethische uitgangspunten die (samen met relevante wettelijke regels) het normatieve kader vormen voor de beoordeling van de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van screening op dragerschap van recessieve aandoeningen. Bij de bespreking, in hoofdstuk 5, van de ethische aspecten van verschillende mogelijke scenario's voor het aanbieden van dragerschapsscreening in Nederland, grijpen we op dit kaderhoofdstuk terug.

2.1. Conceptuele onderscheidingen

Dragerschapstest, dragerschapsonderzoek, dragerschapsscreening

Met een dragerschapstest kan worden vastgesteld of iemand drager is van een recessief erfelijke aandoening. De term 'dragerschapsonderzoek' verwijst naar meer dan alleen de test. Ook de organisatie van de test, de verwerking van de uitslag en de informatie aan en het gesprek met de persoon die de test ondergaat (counseling), horen bij het onderzoek.

Bij dragerschapsonderzoek op recessief overervende aandoeningen gaat het erom meer te kunnen zeggen over het reproductieve risico van de te testen personen. Net als in de eerdergenoemde Richtlijn PDO gebruiken we 'dragerschapsonderzoek' als overkoepelende term voor de uitvoering van zulk onderzoek als een vorm van patiëntenzorg/diagnostiek of als screening (zie Tabel 2.1). Van het eerste is sprake als mensen het onderzoek krijgen aangeboden omdat er in hun medische of familiegeschiedenis een concrete aanleiding voor is, bijvoorbeeld een eerder kind met een recessieve aandoening, of bewezen dragerschap van een autosomaal recessieve aandoening bij de partner. Als het daarentegen gaat om een aanbod van dragerschapsonderzoek aan mensen bij wie zo'n individuele aanleiding ontbreekt, is het screening.⁸

⁸ De Gezondheidsraad definieert screening als: "een aanbod van medisch onderzoek aan personen die in beginsel geen gezondheidsklachten hebben, gericht op de vroege opsporing (of uitsluiting) van een reeds latent aanwezige ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten" (2008).

Tabel 2.1 *Dragerschapsonderzoek in verschillende contexten*

Patiëntenzorg/diagnostiek	Paren met een medische voorgeschiedenis: Bijv. Eerder kind met recessieve aandoening, partner is drager
Screening - hoog risico	Paren waarvan beide partners voorouders hebben uit een gebied of bevolkingsgroep waar bepaalde recessieve aandoeningen veel voorkomen (bijv. endemische malariagebieden, Ashkenazi Joodse achtergrond) en die op grond daarvan een hoger dan gemiddeld <i>a priori</i> risico hebben om een ‘dragerpaar’ van die aandoeningen te zijn. Consanguïne paren (bijv. neef-nicht); zij hebben een sterk verhoogd <i>a priori</i> risico op een kind met een (zeldzame) recessieve aandoening.
Screening - populatierisico	Alle paren met kinderwens, ongeacht hun medische voorgeschiedenis of <i>a priori</i> risico.

Programmatisch, opportunistisch, op ‘eigen verzoek’

Screening wordt soms aangeboden in de vorm van een programmatisch bevolkingsonderzoek. Programmatisch wil zeggen dat er een screeningsprogramma is op basis waarvan alle leden van de doelgroep systematisch worden uitgenodigd en waarvan de uitvoering en evaluatie op uniforme wijze is georganiseerd. Denk bijvoorbeeld aan de programma’s voor borst- of darmkankerscreening, of aan de eveneens programmatische prenatale screening op chromosomale aandoeningen met de niet-invasieve prenatale test (NIPT).

Het in de Richtlijn PDO bepleite aanbod van dragerschapsonderzoek heeft een ander karakter. De richtlijn zegt niet dat alle leden van de bedoelde hoogerisicogroepen actief met een aanbod van dragerschapsonderzoek moeten worden benaderd. Wat met de richtlijn wordt beoogd is eerder een vorm van ‘opportunistische’ dragerschapsscreening. Dat wil zeggen dat wanneer mensen uit de bedoelde hoogerisicogroepen zich om welke reden dan ook bij een zorgverlener melden, die zorgverlener in staat zou moeten zijn hen als zodanig te identificeren en hen te laten weten dat ze, vanwege hun ten opzichte van de bevolking als geheel verhoogde risico, in aanmerking komen voor verwijzing naar de klinische genetica voor dragerschapsonderzoek. De term ‘opportunistisch’ verwijst daarbij naar de gelegenheid (‘opportunity’) voor het aanspreken van mensen die zich voordoet als zij om een andere reden toch al naar een zorgverlener komen.⁹

⁹ Om deze “beperkte ambitie” te onderstrepen, is afgezien van de term ‘dragerschapsscreening’ in de titel van de Richtlijn PDO. De richtlijn noemt daarvoor overigens nog een tweede reden. Met de term screening zou het “misverstand (...) kunnen meekomen (...) dat het hier niet zou gaan om verzekerde zorg.”

Een aparte categorie (naast programmatische en opportunistische screening) is het aanbod van dragerschapsonderzoek door commerciële of niet-commerciële partijen aan paren met kinderwens die daar, tegen eigen betaling, gebruik van willen maken. Dit heeft de vorm van een reproductieve health check. Hoewel soms wordt gesproken van een ‘test op eigen verzoek’ is ook dit een vorm van screening (18). Het aanbod (het beschikbaar stellen van de test voor wie het wil hebben) gaat immers aan dat verzoek vooraf. Het commerciële aanbod komt van buitenlandse bedrijven; bij het niet-commerciële aanbod moet in ons land worden gedacht aan het dragerschapsonderzoek dat sinds enkele jaren via de websites van twee universitaire centra zonder winstoogmerk voor geïnteresseerde paren beschikbaar is.

2.2. Criteria voor verantwoorde screening

Bij screening worden mensen als leden van een groep benaderd met een testaanbod waarvan de aanbieders (zorgverleners, screeningsorganisatie, testlaboratorium) veronderstellen dat het voor de meesten van hen per saldo voordelig kan zijn. *Per saldo*, omdat screening naast de beoogde voordelen altijd ook nadelen kan hebben voor de deelnemers. Denk aan implicaties van fout positieve, fout negatieve of onduidelijke uitslagen, al dan niet onnodige ongerustheid en mogelijke psychologische en maatschappelijke gevolgen van vroege opsporing. Behalve naar mogelijke nadelen voor de deelnemers, moet ook gekeken worden naar eventuele ongewenste effecten op andere groepen in de samenleving (19). Het delicate karakter van die balans tussen voor- en nadelen, samen met het feit dat het initiatief ligt bij de aanbieders, maakt screening in moreel opzicht anders dan zorg in antwoord op een hulpvraag of een klacht. Dat geldt zowel voor programmatische screening als voor opportunistische screening in de context van de zorg. Met het oog op dat in normatieve opzicht bijzondere karakter van screening zijn in de afgelopen decennia door verschillende instanties in binnen en buitenland voorwaarden geformuleerd voor een zorgvuldig screeningsaanbod (1, 19-22).

In zijn advies *Screening tussen Hoop en Hype* (1) heeft de Gezondheidsraad die voorwaarden als volgt samengevat:

- Screening moet gericht zijn op een **belangrijk gezondheidsprobleem**;
- **Nut**: het moet vaststaan dat vroege opsporing van de desbetreffende ziekte(n) of aandoening(en) (dan wel: detectie van gezondheidsgerelateerde condities zoals dragerschap of risicofactoren) bij de doelgroep in kwestie kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast, of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten in verband met het gezondheidsprobleem waarop de screening is gericht; die voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen die screening (voor henzelf of voor anderen) altijd ook kan hebben;
- **Betrouwbaar en valide instrument**: de screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd;
- **Respect voor autonomie**: deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze; aanbod en uitvoering moet in overeenstemming zijn met patiëntenrechten (bij een aanbod buiten het gezondheidszorgsysteem: consumentenrechten);

- **Doelmatig gebruik van middelen:** met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.

Hoewel dit internationaal onderschreven kader in de eerste plaats ethisch van aard is, is een deel van de specifiek aan screening te stellen eisen in Nederland verankerd in de Wet op het Bevolkingsonderzoek (Wbo). De Wbo hanteert een brede definitie van bevolkingsonderzoek die ook niet programmatisch aangeboden vormen van screening omvat. Op grond van de Wbo is voor sommige vormen van screening een ministeriële vergunning vereist, die slechts wordt verleend als het screeningsvoorstel aan de in de Wbo genoemde voorwaarden voldoet. Op de vraag hoe dragerschapsscreening zich tot de Wbo verhoudt, komen we hieronder nog terug.

De centrale voorwaarde in het normatieve kader is de eis dat vroege opsporing voor de betrokkenen nuttig moet zijn. Omdat screening altijd ook nadelen heeft (foutieve uitslagen, ongerustheid, valse geruststelling, overdiagnose) gaat de gedachte ‘baat het niet dan schaadt het niet’, hier niet op. Er moeten voordelen zijn die duidelijk tegen die nadelen opwegen (proportionaliteit). In aansluiting bij de oorspronkelijke formulering van de criteria voor verantwoorde screening door Wilson en Jungner, wordt daarbij in de regel gedacht aan gezondheidswinst, te bereiken door tijdige behandeling of preventie. Voor de meeste vormen van screening ligt dat voor de hand: het behalen van gezondheidswinst is waar het in zo goed als alle screeningsprogramma's om te doen is. Denk aan screening op latente aanwezigheid van bijvoorbeeld borstkanker of darmkanker, of aan de zogenoemde hielprikscreening op ernstige maar behandelbare aandoeningen bij pasgeborenen. Doordat terugdringen van sterfte en ziektelast zowel voor het individu als voor de samenleving als geheel voordeel oplevert, kan de vraag naar het nut van de screening worden beantwoord in termen van de totaal bereikte gezondheidswinst. We duiden dit verder aan als de ‘preventie-doelstelling’ van screening. Deze is ook bepalend voor de vraag of screening economisch verantwoord is: de netto investeringen (en de daarmee gepaard gaande ‘opportuiniteitskosten’: het feit dat de middelen dan niet meer voor andere publieke doelen kunnen worden gebruikt) moeten kunnen worden gerechtvaardigd in het licht van de bereikte gezondheidswinst.

2.3. Het bijzondere doel van reproductieve screening

Ook screening in de context van voortplanting (‘reproductieve screening’) kan gericht zijn op het bereiken van gezondheidswinst (23). Dat is het geval bij het programma voor screening van zwangeren op infectieziekten en bloedgroepantistoffen.¹⁰ Doel van die screening is: een gezonde uitkomst van de zwangerschap voor moeder en kind. Maar andere vormen van reproductieve screening leiden bij een ongunstige uitkomst tot informatie die in de meeste gevallen¹¹ - behalve voor voorbereiding op de (mogelijke) geboorte van een ziek of gehandicapt kind - alleen kan worden gebruikt voor ‘selectieve voortplanting’: de keuze om (wel of niet) te

¹⁰ Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE). RIVM: pre- en neonatale screeningen: <https://www.pns.nl/bloedonderzoek-zwangeren/professionals>

¹¹ Wat niet uitsluit dat bevindingen van dergelijke screening in sommige gevallen kunnen leiden tot gezondheidswinst voor het kind in kwestie, bijvoorbeeld als informatie over een specifieke afwijking bij de foetus aanpassing van het obstetrisch beleid of tijdig operatief ingrijpen na de geboorte mogelijk maakt.

voorkomen dat een kind met de aandoening in kwestie geboren wordt. Hoe moet het doel van dergelijke screening worden gedefinieerd?

Autonomie in plaats van preventie

De discussie hierover is met name gevoerd in de context van de prenatale screening op foetale afwijkingen zoals Down syndroom. Toen de ontwikkeling van prenatale diagnostiek (vruchtwaterpunctie) dergelijke screening voor het eerst mogelijk maakte (vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw), werd het doel daarvan door diverse commentatoren aangeduid in termen van het hierboven beschreven preventieparadigma. Zo pleitten de Amerikaanse public health epidemiologen Zena Stein en Mervyn Zusser voor een “vrijwel volledige preventie van Down syndroom”, te bereiken door het aanbieden van prenatale diagnostiek aan alle zwangere vrouwen (24). Hoewel dit goed aansloot bij het in de publieke gezondheidszorg ontwikkelde perspectief op screening als een vorm van preventie, leidde deze manier van kijken internationaal al snel tot morele kritiek (21, 23). Die richtte zich op de impliciete boodschap dat ‘aangedane zwangerschappen’ liefst zoveel mogelijk moeten worden opgespoord en beëindigd. Hoezeer ook wordt benadrukt dat het screeningsaanbod zwangeren (en hun partners) in staat stelt hun eigen keuzes te maken, als het doel wordt geformuleerd in termen van voor de samenleving te bereiken gezondheidswinst, is niet denkbeeldig dat zwangere vrouwen en hun partners zich onder (subtiele) druk gezet kunnen voelen om maatschappelijk gewenste beslissingen te nemen. Ook zou het mensen die leven met de aandoeningen waar de screening op is gericht, reden geven zich af te vragen hoe welkom ze eigenlijk zijn in de samenleving. Uitkomst van deze discussie is de breed gedragen internationale consensus dat voor prenatale screening moet worden uitgegaan van een alternatieve doelstelling: niet preventie, maar het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes door aanstaande ouders, hoe die vervolgens ook uitpakken (21,25,26).

Implicaties voor de praktijk

Deze alternatieve doelstelling (‘autonomie’ in plaats van ‘preventie’) is niet zonder gevolgen voor de vormgeving van de praktijk van het screeningsaanbod (27). Het betekent bijvoorbeeld dat de informatie en de counseling zoveel mogelijk niet-directief moeten zijn. Hoewel onevenwichtige informatie en sturende counseling bij ieder screeningsaanbod ongewenst zijn, is dat nog sterker het geval bij screening die het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes als doelstelling heeft. Als het aanbod van dergelijke screening er niet toe leidt dat de betrokkenen daadwerkelijk in staat worden gesteld tot het maken van een eigen en weloverwogen reproductieve keuze, mist het zijn doel. Daarmee komt de rechtvaardiging van de screening op losse schroeven te staan. De autonomiedoelstelling betekent ook dat het succes van de screening niet afhangt van het aantal geboortes van zieke kinderen dat is voorkomen, en zelfs niet van het percentage van de doelgroep dat er voor kiest zich te laten screenen,¹² maar alleen van de vraag of het aanbod heeft geleid tot zinvolle reproductieve handelingsopties voor degenen die er gebruik van wilden maken.

¹² Behalve voor zover het iets zegt over mogelijke (sociale, culturele, financiële) barrières in de toegang tot de screening voor mensen uit de doelgroep die mogelijk belangstelling voor het aanbod zouden hebben gehad.

Kanttekeningen

Hier passen de volgende kanttekeningen. In de eerste plaats: uiteraard zal het bij die ‘autonomiedoelstelling’ nog steeds zo zijn dat er minder kinderen met bepaalde aandoeningen worden geboren, maar dan als *gevolg* van de screening en de op basis van de uitslag door de wensouders gemaakte keuzes, en niet als het met de screening beoogde *doel*. Zolang die perspectieven onderscheiden worden, is er niets mis met de constatering dat prenatale screening kan leiden tot aanzienlijke besparingen op de zorg voor mensen met de desbetreffende aandoeningen (28).

In de tweede plaats: de stelling dat preventie in de zin van voor de samenleving te bereiken gezondheidswinst geen aanvaardbare doelstelling van primair op selectieve voortplanting gerichte screening kan zijn, laat onverlet dat degenen aan wie het aanbod wordt gedaan, hun eigen deelname aan de screening wel degelijk als een vorm van ‘preventie’ kunnen zien. Maar dan in de persoonlijke betekenis van: voorkomen van het leed dat het krijgen van een kind met een ernstige aandoening zou veroorzaken, voor dat kind en/of voor henzelf en hun gezin. De autonomiedoelstelling is erop gericht wensouders in staat te stellen in dat opzicht een persoonlijke keuze te maken, een keuze die past bij hun waarden en idealen, maar ook bij hun situatie en draagkracht.

Verder is het een misverstand dat de autonomiedoelstelling zou betekenen dat het zou moeten gaan om maximalisering van autonome reproductieve keuzes *als zodanig*, ongeacht de inhoud daarvan (29,30). Het faciliteren van iedere mogelijke voortplantingswens (denk aan geslachtskeuze om niet-medische redenen en de discussie over de ‘designer-baby’) is geen aanvaardbaar screeningsdoel. Zoals benadrukt door de Gezondheidsraad, gaat het daarentegen om het verschaffen van “zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden” aan de wensouders. Keuzemogelijkheden die zij zonder de screening niet zouden hebben gehad en die door velen van hen als zinvol worden beschouwd in het licht van wat er bij het krijgen van een kind met een ernstige aandoening voor hen als aanstaande ouders op het spel staat. Zonder deze kwalificatie is ook niet goed duidelijk wat de rechtvaardiging zou kunnen zijn voor het vergoeden van reproductieve screening uit de collectieve middelen in de context van een op solidariteit gebaseerd gezondheidszorgsysteem. Niet alle denkbare reproductieve keuzes komen daarvoor in aanmerking, maar, zo valt te verdedigen, wel die waarvan de beschikbaarheid mensen/paren in staat stelt ernstig leed bij hun nageslacht en beperkingen van hun ‘equal share of opportunity’ in maatschappelijk opzicht te voorkomen (1,26,31).

Ten slotte: voor de toekomst is denkbaar dat als gevolg van nieuwe wetenschappelijke kennis en behandelingsmogelijkheden, reproductieve screening steeds meer een gemengd karakter krijgt, met uitkomsten die enerzijds steeds vaker gezondheidswinst kunnen opleveren voor het kind (door aanpassing van het obstetrisch beleid, door het mogelijk maken van tijdig postnataal ingrijpen, en door vormen van foetale therapie), maar anderzijds in veel gevallen nog altijd alleen leiden tot eventuele keuzes in de sfeer van selectieve voortplanting (zwangerschapsafbreking, embryoselectie, een kind met hulp van een gameetdonor) (23, 32). De huidige echoscreening (SEO) is overigens tot op zekere hoogte al een voorbeeld van reproductieve screening met een dubbele doelstelling: zowel preventie (een gezonde uitkomst

van de zwangerschap voor moeder en kind), als autonomie (bij structurele afwijkingen waarvan de gezondheidssuitkomst door de screening niet te veranderen valt). Vanuit ethisch perspectief kan deze ontwikkeling worden beschouwd als een ‘normalisering’ van reproductieve screening, althans in zoverre dat het dan niet langer moreel problematisch hoeft te zijn om te zeggen dat die screening óók een preventiedoelstelling heeft. Wel ontstaat voor de counseling de uitdaging om te voorkomen dat de besluitvorming gecompliceerd wordt door uiteenlopende doelen en keuze-implicaties (33).

Dragerschapsscreening: wel of niet hetzelfde verhaal?

Net als prenatale screening op foetale aandoeningen leidt dragerschapsscreening in de meeste gevallen tot handelingsopties in de sfeer van selectieve voortplanting. Paren die al vóór de zwangerschap weten dat ze een dragerpaar zijn van een ernstige niet- (of niet goed) behandelbare recessieve aandoening kunnen kiezen tussen het risico aanvaarden (zwanger worden en hopen op een gezond kind) of het nemen van maatregelen om te voorkomen dat ze een kind krijgen met de aandoening in kwestie (afzien van verdere kindwens, zwanger worden en dan kiezen voor prenatale diagnostiek en eventuele zwangerschapsafbreking, pre-implantatie genetische diagnostiek en embryoselectie, voortplanting met hulp van een gameetdonor of een andere partner, of adoptie van een kind met wie geen van beiden een biologische relatie heeft). Van gezondheidswinst is in al deze gevallen geen sprake, tenzij men daaronder ook het voorkomen van de geboorte van kinderen met een recessieve aandoening zou willen verstaan. Voor zover de handelingsopties leiden tot de geboorte van een gezond kind (dat wil zeggen: een kind dat de aandoening in kwestie in ieder geval niet heeft), gebeurt dat door een *ander kind* geboren te laten worden dan zonder de screening het geval geweest zou zijn.

Een denkbare uitzondering hierop is eventuele dragerschapsscreening op enkele recessieve aandoeningen die weliswaar goed behandelbaar zijn en daarom in de hielprik zijn opgenomen, maar waarbij een tijdige diagnose (in de eerste levensdagen) essentieel is, iets wat niet altijd op tijd lukt (34).¹³ Eventuele preconceptie (of prenatale) dragerschapsscreening op dit soort aandoeningen zou tot doel hebben dragerparen in staat te stellen gebruik te maken van prenatale diagnostiek gevolgd door tijdige pre- of postnatale behandeling, zodat ziekteverschijnselen bij het kind voorkomen kunnen worden (23). In het panel van de dragerschapstest die ‘op eigen verzoek’ in het UMCG beschikbaar is, zijn aandoeningen in deze categorie opgenomen. Dat is ook het geval in de lopende Australische pilot met populatiebrede dragerschapsscreening. De auteurs van een recente publicatie over dat project schrijven dat daarmee wordt onderstreept dat “carrier screening is not predicated on detection and elimination, but on informing a range of decisions” (35). Dat neemt niet weg dat afgezien van deze mogelijke uitzondering, zo goed als alle andere keuzes in die ‘range’ het karakter hebben van vormen van selectieve voortplanting.

Al met al is het dus niet vreemd dat in diverse recente publicaties over eventuele populatiebrede dragerschapsscreening (14,36-40) wordt onderstreept dat het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes ook bij deze vorm van reproductieve screening het doel

¹³ Een voorbeeld is de stofwisselingsziekte medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCADD) (34)

van het aanbod moet zijn, met dezelfde implicaties voor de praktijk als hierboven geschetst. Toch lijkt de consensus op dit punt minder groot dan waar het gaat om prenatale screening. In het verslag van een in 2015 gehouden internationale expert-workshop worden beide doelstellingen naast elkaar genoemd: zowel het bevorderen van autonome reproductieve keuzes, als het reduceren van ziektelast door het voorkomen van de geboorte van kinderen met recessieve aandoeningen.¹⁴ Dat die laatste doelstelling minder nadrukkelijk wordt geproblematiseerd is een belangrijk verschil met het internationale debat over prenatale screening. Dat valt mogelijk deels te verklaren in het licht van de verschillende historische achtergrond. Terwijl prenatale screening voortkomt uit de traditie van de individuele klinisch genetische counseling, heeft dragerschapsscreening sterke wortels in de op de gezondheid van populaties gerichte publieke gezondheidszorg. De diverse op etnische of geografische afkomst gebaseerde programma's die in de afgelopen decennia zijn ontwikkeld voor specifieke hoogrisicogroepen, hebben vaak nadrukkelijk een preventiedoelstelling (42,43).

Preventiedoelstelling bij dragerschapsscreening op basis van etnische of geografische afkomst

Voor die doelstelling worden verschillende rechtvaardigingen gegeven. Om te beginnen het reduceren van de soms extreem hoge kosten voor de gezondheidszorg van in de bevolking frequent voorkomende aandoeningen. In Cyprus ging het zorgbudget in de vroege jaren tachtig van de vorige eeuw voor een zo groot gedeelte naar de behandeling van patiënten met bèta-thalassemie dat het hele gezondheidszorgsysteem in elkaar dreigde te storten. Als gevolg van de screening worden er daar nu vrijwel geen kinderen met die aandoening meer geboren (44). In India leidt verbeterde toegang tot de gezondheidszorg momenteel tot een deels vergelijkbare situatie. Ook daar wordt de oplossing onder meer gezocht in op voorkoming van de geboorte van kinderen met thalassemie gerichte dragerschapsscreeningsprogramma's (45). Verwacht wordt dat met de toenemende kosten van behandeling, ook door de ontwikkeling van dure geneesmiddelen voor tot nu toe niet of slecht behandelbare aandoeningen, deze preventie-ratio voor het aanbieden van dragerschapsscreening steeds belangrijker zal worden, ook voor screening met bredere panels en in landen met lagere dragerschapfrequenties (46). Vanuit ethisch perspectief maakt het echter wel een verschil of het gaat om een evidente maatschappelijke noodsituatie die niet op een andere manier kan worden afgewend, of om een routinematig ingezet instrument van kostenbeheersing in de gezondheidszorg. In het laatste geval is de morele prijs immers onvermijdelijk dat reproductieve keuzes voorwerp worden van actieve beïnvloeding door de overheid of andere aanbieders van de screening (47).

Behalve om kostenreductie voor de samenleving kan het gaan om het voorkomen van ernstig leed voor kinderen, gezinnen en gemeenschappen. Een veel genoemd voorbeeld zijn de activiteiten van screeningsorganisatie *Dor Yeshorim* in de orthodox Joodse gemeenschap¹⁵, maar ook andere screeningsprogramma's in genetisch geïsoleerde populaties hebben ten minste mede als doel de geboorte van kinderen met de desbetreffende aandoening(en) zoveel mogelijk

¹⁴ In het verslag van de workshop wordt opgemerkt dat verschil van mening bestond over de vraag “whether a reduction in disease burden should be a primary goal or a secondary benefit of preconception expanded carrier screening” (41).

¹⁵ Hier gaat het om pre-maritale screening door middel van een dragerschapstest bij middelbare scholieren op ca. tien tot twintig in de Askenazisch-Joodse gemeenschap frequent voorkomende aandoeningen, ter voorkoming van de vorming van dragersparen.

te voorkomen (43). Ook deze invulling van de preventiedoelstelling gaat gepaard met de verwachting dat liefst zoveel mogelijk mensen/paren in de doelgroep zich laten screenen en dat dragerparen maatregelen nemen om de geboorte van een ziek kind te voorkomen. Hoewel ook hier de reproductieve vrijheid van individuele paren onder druk kan komen te staan, maakt het voor de ethische beoordeling een verschil wat de context is. Vaak gaat het om een op basis van ervaringskennis met de aandoeningen in kwestie binnen de gemeenschap *bottom-up* gedragen programma dat erop is gericht een einde te maken aan een voortdurende geschiedenis van ernstig leed bij steeds weer nieuwe kinderen en gezinnen (48). Het collectieve en het individuele belang liggen dan zozeer in elkaars verlengde, dat de bezwaren tegen een op gezondheidswinst voor de gemeenschap als geheel gerichte preventiedoelstelling minder zwaar wegen.

Verskil met prenatale screening

De genoemde aspecten van dergelijke programma's (grote ziektelast door specifieke aandoeningen, 'bottom-up', bekendheid) ontbreken echter als het gaat om het nieuwe scenario van populatiebrede dragerschapsscreening. In dat scenario lijkt een preventiedoelstelling voor dragerschapsscreening even problematisch als voor prenatale screening op foetale aandoeningen. Dat die conclusie niet zonder meer door iedereen lijkt te worden onderschreven,¹⁶ heeft mogelijk te maken met een verschil tussen beide vormen van reproductieve screening, of beter: tussen reproductieve screening tijdens en voorafgaand aan de zwangerschap. Terwijl met prenatale screening (en hetzelfde geldt voor eventuele prenataal aangeboden dragerschapsscreening) een traject wordt ingezet dat de zwangere en haar partner voor een abortusbeslissing kan plaatsen als de enige manier om te voorkomen dat ze een kind met een ernstige aandoening zullen krijgen, biedt preconceptie dragerschapsscreening dragerparen ook andere, in emotioneel en moreel opzicht minder beladen, handelingsopties. Zwangerschapsafbreking vanwege een bij de foetus gevonden aandoening is de tragische keuze om een gewenst kind in wording niet geboren te laten worden, terwijl er bij preconceptieel beschikbare handelingsopties nog helemaal geen kind in wording is. Hier biedt de screening dragerparen een veel breder scala aan reproductieve keuzes, waaronder de mogelijkheid om een kind te krijgen dat de aandoening waarvan zij drager zijn in ieder geval niet zal hebben. Dat is een moreel relevant verschil. Maar de vraag is of het ook een verschil maakt voor de aanvaardbaarheid van een preventiedoelstelling.

Een duwtje in de juiste richting?

Een mogelijke redenering om dat te onderbouwen is het door sommige ethici verdedigde 'principe van procreatief weldoen' (49). Dit houdt in dat paren met kinderwens in hun rol van aanstaande ouders een morele verantwoordelijkheid hebben om gebruik te maken van voor hen redelijkerwijs beschikbare en aanvaardbare opties van selectieve voortplanting als ze er daardoor voor kunnen zorgen dat ze, van de kinderen die ze zouden kunnen krijgen, het kind krijgen met de beste kans op een zo goed mogelijke gezondheid (of zelfs: met de beste kans op het meeste welzijn). In dat geval is er misschien niet zo veel mis met een

¹⁶ Zoals onder meer blijkt uit de resultaten van het in hoofdstuk 4 samengevatte onderzoek naar de opvattingen van Nederlandse professionals. Zie ook de eerdere verwijzing naar een 2015 gehouden internationale expert-meeting (46).

screeningsprogramma dat erop gericht is precies die uitkomst (zo gezond mogelijke kinderen) te bevorderen? Mocht er van die doelstelling een zekere druk uitgaan op aanstaande ouders, dan kan dat worden uitgelegd als een duwtje in wat voor hen toch al de juiste richting was.

Maar de vraag is ten opzichte van wie aanstaande ouders die verantwoordelijkheid hebben. Ten opzichte van het kind? Is het kind dat ze zonder de screening hadden gekregen beter af nu ze hebben gekozen voor een ander kind, met een betere kans op een goede gezondheid? Zou het kind dat ze nu krijgen tekort zijn gedaan als in zijn of haar plaats een minder gezond kind geboren was? Dat klinkt allemaal niet overtuigend. Als daarentegen een verantwoordelijkheid wordt bedoeld ten opzichte van de samenleving (die beter af is met de geboorte van zoveel mogelijk gezonde kinderen) wordt het begrip ‘ouderlijke verantwoordelijkheid’ wel erg ver opgerekt. In feite komt dit neer op de stelling dat van aanstaande ouders mag worden verwacht dat zij hun voortplantingskeuzes richten naar de belangen van de samenleving. De vraag is waarom dat in deze context minder problematisch zou zijn dan in die van prenatale screening. In beide gevallen gaat het om keuzes die vanwege hun persoonlijke en ingrijpende karakter niet tot instrument van een public-health doelstelling gemaakt mogen worden.

2.4. Autonomie en verantwoordelijkheid van ouders en professionals

Met het bovenstaande is niet gezegd dat ‘ouderlijke verantwoordelijkheid’ in de morele architectuur van reproductieve screening geen rol van betekenis zou spelen (43). Het is een misverstand dat autonomie en verantwoordelijkheid noodzakelijk met elkaar op gespannen voet zouden staan.¹⁷ In een advies van de Gezondheidsraad over prenatale screening wordt gezegd dat ‘bevorderen van reproductieve autonomie’ moet worden gelezen als kortschrift voor een aanbod dat de betrokkenen in staat stelt hun reproductieve keuzes “mee te bepalen op grond van wat – volgens hun eigen beoordeling – het krijgen van een (ernstig) gehandicapt kind zou betekenen, niet alleen voor dat kind, maar ook voor henzelf en hun gezin, mede gelet op hun bestaande verantwoordelijkheden, hun levensplannen en hun (gezamenlijke) draagkracht” (27). Zo moet dan ook het doel van (populatiebrede) dragerschapsscreening worden uitgelegd. Dat doel is: dragerparen in staat te stellen op basis van een eigen beoordeling en afweging van wat er voor een toekomstig kind en voor henzelf op het spel staat, te besluiten of ze de verantwoordelijkheid voor een kind met de desbetreffende aandoening willen en kunnen dragen (50).¹⁸

¹⁷ Soms wordt in de ethiek het principe van respect voor autonomie bekritiseerd: het zou ten onrechte uitgaan van een atomistisch mensbeeld: het soeverein kiezende individu dat aan zichzelf genoeg heeft en geen rekening hoeft te houden met anderen. Om bij dat mensbeeld uit de buurt te blijven is het begrip ‘relationele autonomie’ geïntroduceerd, waarmee wordt beoogd te benadrukken dat mensen altijd in onderlinge relaties van afhankelijkheid en verantwoordelijkheid leven (147). Wij gebruiken dat begrip niet, omdat we denken dat het gebaseerd is op een karikatuur van het klassieke autonomieprincipe (wij kennen geen ethici die dat atomistische mensbeeld zouden aanhangen). Het spreken van ‘relationele autonomie’ voegt niets toe, leidt tot verwarring (is er zowel relationele als niet-relationele autonomie?) en kan in de medische ethiek gemakkelijk worden misbruikt voor het bij voorbaat ondergeschikt verklaren van de wensen van degenen om wier leven of gezondheid het gaat, aan die van familieleden of gemeenschappen.

¹⁸ In het onderzoek van Schuurmans et al. naar een via huisartsen aangeboden populatiebrede dragerschapstest, werd gevonden dat een aanzienlijk deel van de paren hun ouderlijke verantwoordelijkheid als een reden zag voor het ondergaan van de test (51).

Gelet op de kleine kans om een dragerpaar van een dergelijke aandoening te zijn, lijkt moeilijk vol te houden dat paren een morele verantwoordelijkheid zouden hebben om van dragerschapsscreening gebruik te maken. Maar te verdedigen lijkt wèl dat dragerparen met een grote kans op een kind met een ernstige aandoening een verantwoordelijkheid hebben om gebruik te maken van voor hen redelijkerwijs beschikbare en aanvaardbare mogelijkheden om de geboorte van een kind met die aandoening te voorkomen. Volgens verdedigers van het ‘principe van procreatief niet-schaden’ (52) geldt dat in ieder geval voor aandoeningen (zoals de ziekte van Tay Sachs of Canavan) die de levenskwaliteit van het kind dermate ondermijnen dat ze als ‘erger dan niet-bestaan’ kunnen worden aangemerkt. In dat geval is er een verantwoordelijkheid jegens het kind om het niet bloot te stellen aan een ‘sub-zero’ bestaan (53).

Maar met dat ‘erger dan niet-bestaan’ criterium wordt de lat wel erg laag gelegd. De standaard die internationaal wordt gehanteerd voor verantwoorde hulp bij voortplanting aan paren die niet langs natuurlijke weg zwanger kunnen worden is dat de betrokken professionals van dergelijke hulp moeten afzien wanneer er naar verwachting een grote kans is op een kind met een dusdanig verminderde levenskwaliteit dat van een ‘redelijk welzijn’ geen sprake kan zijn (54,55). In een recent beleidsdocument van de Europese beroepsvereniging op dit gebied (ESHRE) wordt dit criterium nader uitgelegd als: aandoeningen die “greatly restrict the range of life plans that humans typically value and choose, and in general have a huge impact on the quality of life of affected persons” (56). Als mogelijke voorbeelden worden cystic fibrosis en het syndroom van Usher genoemd. Dat zorgverleners bij een grote kans op dergelijke aandoeningen zouden moeten afzien van hulp bij voortplanting, valt moeilijk te rechtvaardigen als daarmee niet impliciet wordt gezegd dat de wensouders eenzelfde verantwoordelijkheid hebben om, wanneer zij een grote kans hebben op een kind met een aandoening in die categorie, die uitkomst zoveel als redelijkerwijs mogelijk is te voorkomen. Daarvoor maakt het uiteraard geen verschil of ze nu wel of niet zonder medische hulp zwanger kunnen worden. Een verschil is wel dat als ze niet van medische hulp afhankelijk zijn, het geheel en al hun eigen afweging is of en hoe ze aan die verantwoordelijkheid gestalte willen geven (waarmee niet is gezegd dat de uitkomst moreel gesproken om het even is).

De autonomiedoelstelling van reproductieve screening impliceert dat zorgverleners en counselors die afweging behoren te respecteren, maar dat wil niet zeggen dat ze bij een dragerpaar van een evident ernstige aandoening zelfs de vraag naar die verantwoordelijkheid niet ter sprake mogen brengen. Wel lijkt te verdedigen dat de morele ruimte daarvoor aanzienlijk groter is in het geval van preconceptioneel beschikbare mogelijkheden om te kiezen voor een kind zonder de aandoening in kwestie dan wanneer de zwangerschap al onderweg is, en alleen door zwangerschapsafbreking nog kan worden voorkomen dat een ernstig ziek kind geboren wordt.

2.5. Implicaties van de autonomiedoelstelling voor de praktijk van het aanbod

De autonomiedoelstelling heeft implicaties voor de manier waarop dragerschapsscreening in de praktijk verantwoord kan worden aangeboden.

Preconceptioneel of prenataal aanbod

Gelet op het beoogde doel van dragerschapsscreening (het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes door paren met kinderwens), verdient een preconceptioneel aanbod de voorkeur boven een aanbod dat uitsluitend wordt gedaan aan paren wier zwangerschap al onderweg is. De reden hiervoor is dat paren die al vóór de zwangerschap weten dat ze een dragerpaar zijn, meer reproductieve keuzemogelijkheden hebben. Bovendien hoeven ze niet onder tijdsdruk te beslissen wat ze met de verkregen informatie over hun reproductieve risico willen doen. Bij prenatale dragerschapsscreening komen gevonden dragerparen voor een beperkt aantal buitengewoon lastige keuzes te staan in de toch al emotioneel geladen situatie van een zwangerschap.

Als ze willen weten of de foetus is aangedaan, zullen ze moeten kiezen voor een vlokentest of vruchtwaterpunctie: allebei ingrepen met een klein, maar niet te verwaarlozen, risico op verlies van de zwangerschap, waarbij het in 3 op de 4 gevallen gaat om een niet-aangedane foetus (57). Als de foetus is aangedaan en de zwangere en haar partner willen voorkomen dat zij een kind met een aandoening op de wereld zetten, dan kan dat alleen door het afbreken van een - zeer waarschijnlijk - gewenste zwangerschap. Paren die al vóór de zwangerschap weten dat ze een dragerpaar zijn, hebben - indien zij dat wensen - ook andere mogelijkheden om de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen. Ze kunnen overwegen gebruik te maken van IVF gecombineerd met embryoselectie middels PGT, of om een kind te krijgen met behulp van een gameetdonor. Als ze afkerig staan tegenover een medisch traject, kunnen ze ook besluiten om geen kinderen (meer) te krijgen, zich voorbereiden op de komst van een kind met de aandoening, of adoptie overwegen of een andere partner zoeken die geen drager voor dezelfde aandoening is. Al die keuzemogelijkheden hebben hun eigen specifieke voor- en nadelen die door ieder paar weer anders zullen worden beoordeeld, ook in het licht van hun eigen morele overwegingen. Wat aanvaardbaar is voor de een, kan onaanvaardbaar zijn voor de ander. Sommige dragerparen zullen nog altijd willen kiezen voor 'spontaan' zwanger worden, al dan niet in combinatie met de mogelijkheid van prenatale diagnostiek. Maar ook voor hen is het een voordeel om daar al voor de zwangerschap in alle rust over na te kunnen denken. Naast de voordelen die een preconceptioneel aanbod met zich meebrengt voor bewezen dragerparen, is het volgens Harper en Clarke belangrijk om er rekening mee te houden dat vrouwen tijdens de zwangerschap mogelijk meer moeite hebben om een screeningsaanbod naast zich neer te leggen (58).

Hoewel een preconceptioneel screeningsaanbod vanuit moreel perspectief de voorkeur verdient boven een prenataal aanbod, is een nadeel dat de doelgroep in deze fase moeilijker kan worden bereikt. Omdat de meeste zwangeren op controle komen bij een eerste- of tweedelijns verloskundige, zijn zij veel beter in beeld dan paren met mogelijke kinderwens (40). Bovendien is een deel van de zwangerschappen ongepland, waardoor het screeningsaanbod de paren in kwestie vaak pas zal bereiken als de zwangerschap al onderweg is. Vanuit een rechtvaardigheids perspectief is het belangrijk dat er voor deze paren, en ook voor degenen die eerder besloten om een preconceptioneel screeningsaanbod af te wijzen, een 'backup' of vangnetmogelijkheid bestaat in de vorm van informatie en desgewenst dragerschapsonderzoek tijdens de vroege zwangerschap (8).

Paar of individu

Dragerschapsscreening kan zich richten op individuen of op paren (59). Bij het eerste valt te denken aan zogenoemde ‘premaritale’ screeningsprogramma’s, zoals *Dor Yeshorim* in de orthodox Joodse gemeenschap. Daar worden jongeren in de middelbare schoolleeftijd getest en kan de uitkomst worden gebruikt bij de (gearrangeerde) paarvorming. Bij een aanbod aan paren is de screening bedoeld om bij reeds bestaande paren vast te stellen of zij wel of niet een dragerpaar vormen van één of meer recessieve aandoeningen, en hun in dat geval relevante handelingsopties te bieden. Bij zo’n parenaanbod is de vervolgvraag of beide partners hun individuele testuitslagen teruggekoppeld krijgen of dat alleen parenuitslagen worden gerapporteerd. In het laatste geval, waarbij het paar als een ‘reproductieve eenheid’ wordt beschouwd, wil een positieve testuitslag zeggen dat beide partners drager zijn van dezelfde aandoening. In het geval van een negatieve testuitslag is in ieder geval één van beide partners geen drager. Wanneer het gaat om geslachtsgebonden aandoeningen kan overigens alleen de vrouwelijke partner drager zijn; de discussie over het rapporteren van individuele versus parenuitslagen heeft dus alleen betrekking op dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen.

In de context van aan paren aangeboden dragerschapsscreening heeft het genereren van een parenuitslag praktische en financiële voordelen. Aangezien er veel minder dragerparen dan individuele dragers zijn, zal bij het louter terugkoppelen van parenuitslagen minder post-test counseling nodig zijn. Dit is met name van belang in het scenario van populatiebrede dragerschapsscreening; het betekent minder druk op de gezondheidszorg, zowel als het gaat om financiën als om capaciteit. Ook kunnen mogelijke negatieve psychologische gevolgen van het rapporteren van individuele uitslagen (zie hoofdstuk 3) worden voorkomen. In de praktijk zal een parenuitslag overigens niet altijd mogelijk zijn.

Vanuit ethisch perspectief rijst de vraag hoe zo’n parenuitslag zich verhoudt tot de autonomiedoelstelling van reproductieve screening. Critici hebben bezwaar gemaakt tegen het achterhouden van informatie over individueel dragerschap (58). Zij wijzen erop dat veel partnerrelaties geen stand houden en dat individuele dragerschapsinformatie van belang kan zijn als de geteste persoon een nieuwe relatie aangaat. Ook zou het achterhouden van deze informatie familieleden van dragers de mogelijkheid ontnemen om zich te laten counsellen over de mogelijkheid van dragerschapsonderzoek. Deze kritiek zou doorslaggevend zijn als het bevorderen van reproductieve autonomie als zodanig het doel was van populatiebrede dragerschapsscreening. In het voorgaande is echter aangegeven dat dat een onjuiste voorstelling van zaken is. In het licht van de gegeven specificatie van de autonomiedoelstelling - het verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden, is het verstrekken van een parenuitslag alleszins verdedigbaar, zeker waar het gaat om screening die in de publieke gezondheidszorg wordt aangeboden en kosten en capaciteit belangrijke overwegingen zijn (51). Van het ‘onthouden van informatie’ is overigens geen sprake als de analyse-pipeline van een dragerschapstest in het laboratorium zodanig is ingericht dat er alleen parenuitslagen - en geen individuele uitslagen - worden gegenereerd.

In het licht van het bovenstaande is van belang om tijdens de voorafgaande counseling goed uit te leggen wat de aard van de uitslag is die kan of zal worden gerapporteerd: alleen een parenuitslag, of ook individuele uitslagen? Als wordt gekozen voor het eerste, is het belangrijk om die keuze te motiveren: alleen een parenuitslag heeft directe reproductieve gevolgen voor de betrokkenen; het louter verschaffen van informatie over dragerschap is op zichzelf geen doel van dragerschapsscreening.

De afbakening van het testpanel

De traditionele programma's van dragerschapsscreening op basis van etniciteit of geografische afkomst richten zich op een klein aantal ernstige aandoeningen die in de desbetreffende hoogrisicogroep frequent voorkomen. Het vaak grote leed dat daardoor wordt veroorzaakt bij kinderen en in gezinnen en de ontwrichtende gevolgen voor de gemeenschap als gevolg van een uitzonderlijke ziektelast zijn al sinds decennia de redenen voor het opzetten van dergelijke programma's. Daarmee passen die ook binnen de eerder genoemde voorwaarden voor verantwoorde screening: het gaat steeds om een belangrijk gezondheidsprobleem. Sinds het met nieuwe tests mogelijk is geworden om in één keer op meerdere recessieve aandoeningen te testen rijst echter de vraag hoe het testpanel moet worden afgebakend. Zo is het aantal aandoeningen in het panel van dragerschapsscreeningsprogramma's in de Ashkenazisch Joodse gemeenschap gegroeid van één (aanvankelijk ging het uitsluitend om de zeer ernstige ziekte van Tay Sachs) tot meer dan tien in die gemeenschap frequent voorkomende aandoeningen, waarbij over sommige daarvan discussie bestaat, omdat ze een minder grote impact hebben op de kwaliteit van leven van het kind (60).¹⁹ Voor zover dergelijke programma's gestuurd worden door een preventiedoelstelling (zie hierboven) zou dergelijke expansie moreel riskant kunnen zijn, omdat daarin dan de boodschap kan worden gehoord dat ook de geboorte van kinderen met minder ernstige gezondheidsproblemen zoveel mogelijk voorkomen moet worden (48).

Ook in programma's met een autonomiedoelstelling is het uitgangspunt dat het in ieder geval moet gaan om ernstige aandoeningen. In dat geval staat immers buiten kijf dat de screening (voor degenen die er gebruik van willen maken) leidt tot zinvolle reproductieve handelingsopties: het voorkomen van de geboorte van een ernstig ziek kind. In de richtlijn PDO wordt dit afgebakend als: "aandoeningen die optreden op de (jonge) kinderleeftijd, gepaard gaande met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking, en/of gepaard gaande met ernstige pijn en/of (zeer) frequente ziekenhuisbezoeken, waarvoor geen genezende therapie beschikbaar is, en/of waarvoor in het algemeen een verkorte levensverwachting geldt" (6). Met het oog op eventuele populatiebrede dragerschapsscreening is door de Europese beroepsverenigingen van klinisch genetici (40) en professionals in de voortplantingsgeneeskunde (56) aanbevolen het panel vooralsnog te beperken tot "ernstige aangeboren of zich uiterlijk tijdens de kinderleeftijd manifesterende aandoeningen". Het woord 'vooralsnog' markeert dat het daarbij gaat om een voorlopig standpunt, dat het beginpunt vormt voor nadere discussie. Er valt veel voor te zeggen dat de afbakening van het testpanel voor populatiebrede dragerschapsscreening niet smaller moet zijn dan de geldende

¹⁹ Dat geldt bijvoorbeeld voor type 1 van de ziekte Gaucher. Die aandoening wordt gekenmerkt door een lage penetrantie, een variabele expressie en de beschikbaarheid van effectieve behandeling (61).

inclusiecriteria voor PGT, wat immers een van de relevante handelingsopties voor dragerparen is. Volgens de in Nederland geldende regels komen paren in aanmerking voor PGT bij een grote kans op een ernstige erfelijke aandoening die echter niet per se tot de kinderleeftijd beperkt hoeft te zijn.

Redenen voor beperking tot ernstige aandoeningen

Voor een beperking tot ernstige aandoeningen zijn twee redenen te noemen (25). De eerste hangt samen met het doel van het aanbod: het mogelijk maken van weloverwogen besluitvorming. Die doelstelling zou onder druk kunnen komen te staan als het panel aandoeningen bevat met zeer uiteenlopende gevolgen voor de gezondheid van het toekomstige kind. De zorg is dat de besluitvorming over relevante handelingsopties daardoor zou kunnen worden bemoeilijkt, of dat het zou kunnen leiden tot onvoldoende doordachte keuzes, of keuzes die niet consistent zijn met de waarden en idealen van het paar en waarover zij later mogelijk spijt zouden kunnen krijgen. Dat zou het geval kunnen zijn als de screening verreikende reproductieve beslissingen uitlokt ter voorkoming van de geboorte van een kind met een aandoening die de kwaliteit van leven slechts in beperkte mate zou beïnvloeden. Of dit realistische zorgen zijn, weten we niet; er is immers nog niet veel bekend over de psychologische impact van populatiebrede dragerschapsscreening. De schaarse gegevens die er zijn lijken er overigens op te wijzen dat dragerparen goed in staat zijn om met uitkomsten op verschillende niveaus van ernst om te gaan (62). Verder onderzoek zal hier naar verwachting meer helderheid over kunnen verschaffen.

De tweede reden hangt samen met de setting waarin het aanbod wordt gedaan. Wanneer dragerschapsscreening wordt aangeboden in de publieke gezondheidszorg en deels of geheel wordt gefinancierd en mogelijk ook vergoed uit de publieke of collectieve middelen, heeft de voorwaarde dat het moet gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem uiteraard meer gewicht dan bij een louter commercieel aanbod; de inzet van die middelen moet immers verantwoord kunnen worden ten overstaan van de samenleving. Weliswaar hoeft een verdere verbreding van de test op zichzelf niet te leiden tot hogere kosten, maar de kosten van informatie en counseling nemen toe naarmate het panel verder wordt verbreed, zeker als daarin aandoeningen worden opgenomen waarvan de implicaties voor de besluitvorming zeer verschillend zijn.

Nadere bepaling van ‘ernst’

Er bestaat geen algemene consensus over de classificatie van aandoeningen op basis van ernst; subjectieve beoordelingen en ervaringen spelen onvermijdelijk een rol bij de toeschrijving van de karakteristieken ‘mild’ en ‘ernstig’ (63). Hieruit volgt echter niet dat ernst een louter subjectief criterium is, wel dat er tussen wel en niet-ernstig onvermijdelijk een grijs gebied bestaat waarbinnen de meningen in grotere mate zullen verschillen dan wanneer het gaat om aandoeningen daarbuiten. Internationaal is er wel de wens om een definitie te ontwikkelen van wat wordt verstaan onder ‘ernstige aandoeningen’ om daarmee te kunnen bepalen welke aandoeningen al dan niet meegenomen zouden moeten worden in het panel voor populatiebrede dragerschapsscreening (41). Verschillende pogingen zijn gedaan om te komen tot categorieën van aandoeningen (64,65). Met het oog op de ontwikkeling van populatiebrede

dragerschapsscreening hielden Lazarin et al. (65) een survey onder professionals in de gezondheidszorg. Op basis daarvan kwamen zij tot een classificatie van uiteenlopende aandoeningen op basis van ziektekenmerken in vier categorieën van zeer ernstig tot mild, waarover (onder professionals) een brede intersubjectieve consensus lijkt te bestaan (66).

In het eerder genoemde recent gelanceerde Australische onderzoeksproject *Mackenzie's Mission*²⁰, waarbij 10.000 paren dragerschapsscreening zullen ondergaan voor 1300 ziektegenen, wordt met betrekking tot ernst het volgende criterium gehanteerd: 'The condition is one for which an 'average' couple would take steps to avoid the birth of a child with that condition' (35). Verschillende typen aandoeningen voldoen volgens het 'gene selection committee' aan dit criterium: aandoeningen die (a) dodelijk zijn op de kinderleeftijd; (b) ernstige handicaps met zich meebrengen - waarbij het volgens de betrokken onderzoekers belangrijk is om er rekening mee te houden dat handicaps ook sociaal geconstrueerd kunnen zijn; of (c) anderszins een grote impact hebben op de kwaliteit van leven van het aangedane kind en dat van het gezin. Net als in het onderzoek van Lazarin et al. (65), bestaat de commissie die verantwoordelijk is voor de samenstelling van het screeningspaneel van *Mackenzie's Mission* voornamelijk uit professionals; Rachael Casella, de vader van Mackenzie, vormt de enige uitzondering. Diverse onderzoeken laten echter zien dat de doelgroep zelf - dat wil zeggen: degenen die dragerschapsscreening krijgen aangeboden en geen ervaring hebben met de in het paneel opgenomen aandoeningen - moeite heeft om onderscheid te maken tussen milde en ernstige medische problemen (67). In de praktijk lijkt het dan ook buitengewoon lastig om te bepalen welke keuzes een 'gemiddeld' paar op basis van een positieve testuitslag zou maken. Bovendien is het belangrijk om bij de classificatie van de ernst van aandoeningen het patiëntenperspectief mee te nemen. Hoewel dat niet uit ons onderzoek blijkt, kan de ervaren ernst van een aandoening voor ouders van patiënten anders zijn dan voor mensen met de aandoening zelf (40).

Verder moet rekening worden gehouden met het feit dat de klinische expressie van varianten binnen één gen kan variëren van mild tot zeer ernstig. Met betrekking tot aandoeningen waarvoor dit geldt, zou ervoor gekozen kunnen worden om de ernstigste verschijningsvorm als bepalend voor inclusie in het paneel te beschouwen, zoals wordt aanbevolen in de Richtlijn PDO. Het is dan onvermijdelijk dat ook dragerschap van DNA-varianten van een aandoening kunnen worden gevonden die tot een milder fenotype kunnen leiden of waarvan de ernst van het fenotype niet te voorspellen is. In feite kunnen de DNA-varianten in hetzelfde gen die waarschijnlijk tot een mild fenotype leiden, beschouwd worden als nevenbevindingen van een op ernstige aandoeningen gericht aanbod van dragerschapsscreening. De impact van dergelijke uitkomsten op de besluitvorming door dragerparen is een belangrijk thema voor nader onderzoek.

²⁰ De naam van het project verwijst naar Mackenzie Casella, die op de leeftijd van 7 maanden overleed aan de autosomaal recessieve ziekte spinale musculaire atrofie (SMA).

Geslachtsgebonden aandoeningen

Als bij populatiebrede dragerschapsscreening behalve naar gezamenlijk dragerschap van (ernstige) autosomaal recessieve aandoeningen, ook naar dragerschap van (ernstige) geslachtsgebonden ('X-linked') aandoeningen wordt gezocht, betekent dat een verdere vergroting van de variëteit aan mogelijke implicaties van positieve testuitslagen. Het verschil tussen beide soorten aandoeningen is niet slechts dat alléén vrouwen drager van een geslachtsgebonden aandoening kunnen zijn, maar ook dat, althans bij een deel van die aandoeningen, dragerschap gepaard kan gaan met ziekteverschijnselen, zij het in minder ernstige mate dan het geval is bij aangedane mannen. Terwijl kennis over dragerschap in het geval van autosomaal recessieve aandoeningen géén betekenis heeft voor de eigen (toekomstige) gezondheid, is dat bij geslachtsgebonden aandoeningen mogelijk wel het geval. Soms kan dat leiden tot een diagnose bij nog niet eerder geïdentificeerde draagsters met milde gezondheidsklachten, maar het kan ook gaan om een risico op klachten later in het leven (68, 69).²¹ Hoewel het technisch niet lastig is om bij populatiebrede dragerschapsscreening naar beide soorten (autosomaal recessief en geslachtsgebonden) dragerschap te zoeken, en er vanuit het perspectief van het screeningsdoel (verschaffen van zinvolle reproductieve handelingsopties) alle reden lijkt te zijn om dat te doen, maakt de mogelijkheid dat dit leidt tot voorspellende gezondheidsinformatie over de vrouwelijke partner, de informatie en de counseling wel complexer. Reproductieve screening loopt hier over in het domein van de presymptomatische diagnostiek van de erfelijke aanleg voor later in het leven optredende aandoening.

Aandoeningen waarvan tijdige diagnostiek gezondheidswinst mogelijk maakt

Ten slotte wordt de variëteit aan mogelijke implicaties van positieve testuitslagen nog weer groter als in het testpanel ook aandoeningen worden opgenomen die op zichzelf goed behandelbaar zijn, maar waarbij het gezondheidswinst kan opleveren om de diagnose bij het kind al voor de geboorte te stellen. Hier valt te denken aan de eerder genoemde goed behandelbare aandoeningen die om die reden deel uitmaken van de screening van pasgeborenen (hielprik), maar waarbij het essentieel is dat de diagnose niet later dan in de allereerste levensdagen wordt gesteld, iets wat in de praktijk van de hielprikscreening niet altijd lukt. Als paren al vóór of tijdens de zwangerschap weten dat ze een dragerpaar van een dergelijke aandoening zijn, kunnen ze kiezen voor prenatale diagnostiek gevolgd door tijdige pre- of postnatale behandeling. Vanwege de daarmee te bereiken gezondheidswinst voor de kinderen in kwestie, lijkt er veel voor te zeggen om screening op dragerschap van deze aandoeningen mee te nemen in een panel van eventuele populatiebrede dragerschapsscreening, zoals ook gebeurt in het lopende Australische proefproject (*Mackenzie's Mission*). In dat proefproject kunnen paren dus worden geconfronteerd met gezamenlijk dragerschap van zowel ernstige en niet-goed behandelbare aandoeningen die zijn geselecteerd op het criterium dat het 'gemiddelde paar' gebruik zou willen maken van handelingsopties om de geboorte van een kind met die aandoening te voorkomen, als aandoeningen die bij tijdige diagnose goed behandelbaar zijn. Met deze inclusie ontstaat een

²¹ Met betrekking tot Fragiele X is er om die reden discussie of het opnemen daarvan in testpanels van dragerschapsscreening proportioneel is (68).

screeningsaanbod met een dubbele doelstelling: zowel het mogelijk maken van selectieve voortplanting, als preventie door gezondheidswinst bij het toekomstige kind. Opnieuw betekent dit dat de informatie en de counseling complexer wordt, met als open vraag wat dat betekent voor de dynamiek van de besluitvorming door dragerparen. Het Australische onderzoeksproject kan daar meer inzicht in bieden.

Geïnformeerde keuze en counseling

Voor alle vormen van screening geldt dat degenen in de doelgroep in staat moeten worden gesteld om een geïnformeerde, vrijwillige keuze te maken, zowel over de vraag of ze wel of niet op het testaanbod zullen ingaan, als over eventuele door de screening mogelijk gemaakte handelingsopties. In de context van reproductieve screening is dit meer dan een belangrijke randvoorwaarde. Het mogelijk maken van een eigen weloverwogen reproductieve keuze is hier immers het *doel* van het aanbod.

Het counselingstraject bestaat uit meerdere fasen. De voorafgaande oftewel *pre-test* counseling dient paren in staat te stellen een weloverwogen keuze te maken om zich al dan niet te laten testen. Dit betekent dat potentiële deelnemers moeten begrijpen wat het ondergaan van een dragerschapstest inhoudt, wat de mogelijke testresultaten kunnen zijn, en met welke keuzes zij na een positieve testuitslag geconfronteerd kunnen worden. Hoewel mensen moeten kunnen aangeven dat zij verschoond willen blijven van verdere informatie over dragerschapsscreening, volgt daar niet uit dat zorgverleners pas informatie over het aanbod mogen geven als ze eerst omzichtig hebben afgetast of die informatie wel op prijs wordt gesteld. Er is dan immers alle kans dat het aanbod niet al diegenen bereikt die er gebruik van hadden willen maken (9).

Bij populatiebrede dragerschapsscreening heeft de pretest-informatie over de aard van de mogelijke aandoeningen waarvan men een dragerpaar kan blijken te zijn onvermijdelijk een algemeen karakter. Dat is een belangrijk verschil met screening op dragerschap van één of slechts enkele in op etniciteit of geografische afkomst gebaseerde hoogrisicogroepen: het is onmogelijk om van tientallen tot honderden aandoeningen specifieke informatie over relevante aspecten zoals ziektelast, verloop en mate van behandelbaarheid te verschaffen. Dat is niet alleen praktisch onhaalbaar, het is ook ongewenst, omdat het een weloverwogen besluitvorming eerder ondermijnt dan bevordert. Geïnformeerde besluitvorming over deelname zal dus het karakter moeten hebben van ‘generic consent’, waarbij de paren in kwestie in ieder geval in staat worden gesteld zich een beeld te vormen van het spectrum aan mogelijke aandoeningen waarvan de test kan uitwijzen dat zij een dragerpaar zijn (70).

Zo’n breed spectrum roept ook de vraag op of paren dan niet in staat moeten worden gesteld om over bepaalde soorten uitkomsten wel en andere niet te worden geïnformeerd en of ze zeggenschap zouden moeten hebben over de samenstelling van het testpanel. Hier valt mogelijk te denken aan paren die vanwege de betekenis die dragerschap van (bepaalde) geslachtsgebonden aandoeningen voor de draagster zelf kan hebben (zie eerder), niet over dergelijke uitkomsten willen worden geïnformeerd. Het verschaffen van de mogelijkheid om gebruik te maken van een ‘recht op niet weten’ is in lijn met het doel van de screening (23).

Post-test counseling is met name van belang voor paren van wie beide partners drager blijken te zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening(en). De zorgverlener heeft de verantwoordelijkheid dragerparen te informeren over de ernst van het ziektebeeld en de beschikbare reproductieve keuzemogelijkheden, alsmede over mogelijke consequenties voor verwanten. Bij een niet-afwijkende testuitslag dient *post-test* counseling wel beschikbaar te zijn voor paren die dat wensen.

Gelet op het doel van het aanbod moet zowel de *pre-test* als de *post-test* counseling zoveel mogelijk niet-directief zijn. Zoals hierboven al aangegeven, betekent dat niet dat de vraag wat een moreel verantwoorde beslissing is geen onderdeel van de counseling zou mogen zijn. Dat kan aan de orde zijn in de situatie waarin een dragerpaar van een zeer ernstige aandoening zou overwegen af te zien van mogelijkheden om de geboorte van een kind met zo'n aandoening te voorkomen. De vraag of dat in hun omstandigheden een verantwoorde reproductieve beslissing zou zijn, kan uiteindelijk alleen door het dragerpaar zelf worden beantwoord.

2.6. Rechtvaardigheid

Wanneer screening wordt aangeboden in de context van publieke gezondheidszorg is een belangrijke vraag in hoeverre de doelgroep daadwerkelijk en volledig wordt bereikt. Ongelijke toegang tot screening betekent dat de voordelen van deelname terecht komen bij een deel van de doelgroep en niet bij iedereen voor wie het aanbod was bedoeld. Bij op gezondheidswinst gerichte screening kan het leiden tot vergroting van verschillen in gezondheid tussen groepen in de samenleving. In de specifieke context van reproductieve screening leidt ongelijke toegang ertoe dat slechts een deel van de bevolking in de reproductieve leeftijd de kans krijgt te voorkomen dat zij ouder worden van een kind met een ernstige aandoening, met alle gevolgen van dien voor hun levensplannen en maatschappelijke mogelijkheden. Een screeningsprogramma dat dergelijke verschillen in de bevolking vergroot, staat op gespannen voet met het beginsel van rechtvaardigheid. Het aanbieden van screening (anders dan in een louter commerciële setting) moet dan ook gepaard gaan met inspanningen om te voorkomen dat het aanbod een deel van de doelgroep niet bereikt, of dat voor een deel daarvan bepaalde barrières een weloverwogen beslissing om wel of niet deel te nemen in de weg staan.

Het bereiken van de doelgroep is een belangrijke uitdaging voor met name preconceptie dragerschapsscreening. Opportunistische screening is een pragmatisch antwoord op die uitdaging, maar lost het achterliggende probleem niet op. In ieder geval zal altijd ook screening tijdens de zwangerschap mogelijk moeten zijn, ten behoeve van paren die niet eerder met het aanbod konden worden bereikt.

Dragerschapsscreening is conceptueel complex: het gaat om de gezondheid van toekomstige kinderen, maar de screening richt zich op de wensouders terwijl van een zwangerschap nog geen sprake is; zij kunnen samen een dragerpaar vormen, ook al zijn ze dan zelf gezond; maar als in de screening ook naar geslachtsgebonden aandoeningen wordt gekeken, ligt dat weer net even anders. Niet voor iedereen is dit alles gemakkelijk te doorgronden. Informatiecampagnes en op specifieke groepen gerichte voorlichting kunnen helpen voorkomen dat door gebrek aan

basale achtergrondkennis een deel van de bevolking niet in staat is tot een evenwichtige beoordeling van wat eventuele dragerschapsscreening voor hen zou kunnen betekenen.

En belangrijke factor zijn de kosten van deelname aan dragerschapsscreening. Bedragen tot meer dan duizend euro zijn voor veel paren een reële belemmering. Om ongelijke toegang als gevolg van verschillen in financiële draagkracht te voorkomen, worden de meeste vormen van screening (denk aan de bevolkingsonderzoeken op borst- of darmkanker, of de hieprikscreening bij pasgeborenen) uit de publieke middelen betaald. Voor reproductieve screening is dat in zoverre minder vanzelfsprekend, dat deze screening niet is gericht op het bereiken van gezondheidswinst. In zijn advies over Screening tussen hoop en hype (1) schrijft de Gezondheidsraad hierover dat het (te vergoeden) overheidsaanbod “in beginsel beperkt (moet) blijven tot screening die kan leiden tot gezondheidswinst”, maar dat het verdedigbaar zou zijn om voor reproductieve screening een uitzondering te maken: die screening leidt immers tot reproductieve keuzes die niet zomaar kunnen worden afgedaan als individuele preferenties die de één belangrijk vindt en de ander niet.²² Het gaat bij die keuzes om handelingsopties die vanuit een perspectief van gelijke maatschappelijke kansen voor ouders (met name vrouwen) en gezinnen, belangrijk genoeg zijn om in aanmerking te komen voor vergoeding in een systeem van op solidariteit gebaseerde gezondheidszorg, net als op gezondheidswinst gerichte mogelijkheden tot behandeling of preventie.²³

Op basis van dit belang voor aanstaande ouders wordt prenatale screening in veel andere landen vergoed (71). In Nederland is het beleid op dit punt eerder terughoudend geweest. De overheid wilde afstand houden tot screening die zou kunnen leiden tot zwangerschapsafbreking. Om die reden wordt prenatale screening niet ‘van Rijkswege’ aangeboden, al heeft de overheid wel een belangrijke rol genomen in de financiering van de organisatorische en kwaliteitsaspecten van het landelijke screeningsprogramma bij het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM. Op dit moment wordt de echoscreening op structurele afwijkingen bij de foetus uit de basisverzekering vergoed, maar moeten zwangeren de prenatale screening op chromosoomafwijkingen zelf betalen, met dien verstande dat voor degenen die kiezen voor NIPT als screeningstest de meerkosten boven die van de combinatietest, worden vergoed.

In een recent paper bespreken Bunnik et al. een veel gehoord argument tegen het (volledig) vergoeden van prenatale screening (72). De redenering is dat (gedeeltelijk) zelf betalen de weloverwogen besluitvorming ten goede kan komen, omdat daarmee wordt onderstreept dat prenatale screening een afwijkende doelstelling heeft ten opzichte van al die andere, op een gezonde uitkomst van de zwangerschap voor moeder en kind gerichte, onderzoeken tijdens de

²² Ook in dit opzicht is de eerder genoemde kwalificering van de ‘autonomiedoelstelling’ van belang. Als het zou gaan om bevorderen van reproductieve autonomie als een doel in zichzelf (‘hoe meer reproductieve keuzes hoe beter’), is moeilijk in te zien waarom dat voor vergoeding uit de publieke of collectieve middelen in aanmerking zou komen. Maar het ligt anders als het gaat om het mogelijk maken van reproductieve keuzes die betrekking hebben op de mogelijke geboorte van kinderen met ernstige aandoeningen, met een grote impact op het leven van het kind, maar ook van de ouders en het gezin (27).

²³ In het advies van Gezondheidsraad wordt hier concreet de prenatale screening genoemd. Maar de Raad voegt daar expliciet aan toe dat de bepleite “uitzondering op de gezondheidswinstregel” ook zou kunnen gelden voor “andere vormen van reproductieve screening”, waarbij te denken zou zijn aan “eventuele preconceptionele screening op dragerschap van recessief erfelijke ziekten” (1).

zwangerschap. (Gedeeltelijk) zelf betalen zou de boodschap onderstrepen dat deelname niet als vanzelfsprekend wordt verondersteld, maar dat het gaat om een persoonlijke keuze met mogelijk verreikende gevolgen waar je van te voren goed over moet hebben nagedacht. Zogenoemde ‘routinisering’ van de screening (als iets dat er voor iedereen gewoon bij hoort) zou daarmee kunnen worden voorkomen. Maar zoals Bunnik et al onderstrepen, komt de autonomiedoelstelling juist ook in gevaar wanneer (in een land waar belangrijke gezondheidszorgvoorzieningen worden vergoed) van (gedeeltelijk) zelf betalen de boodschap uitgaat dat deze screening kennelijk als minder belangrijk wordt gezien (72). Empirisch onderzoek onder Nederlandse zwangeren laat zien dat dit effect niet denkbeeldig is (73). Niet alleen kan (gedeeltelijk) zelf betalen als averechts effect hebben dat een weloverwogen keuze eerder wordt ondermijnd dan bevorderd, het betekent onvermijdelijk dat voor een deel van de doelgroep een extra barrière wordt opgericht, zeker wanneer het gaat om een meer dan louter symbolisch bedrag. Het is aannemelijk dat (gedeeltelijk) zelf betalen een van de verklaringen is voor de lagere deelname aan prenatale screening door zwangeren uit minderheidsgroepen en groepen met een lagere sociaaleconomische status in ons land (74). Omdat die screening wordt aangeboden vanwege het belang er van voor de doelgroep als geheel, betekent dat een serieus te nemen rechtvaardigheidsprobleem.

Het gaat dan om een probleem van ‘formele rechtvaardigheid’: mensen die zich in een voor het maken van onderscheid relevant opzicht gelijke situaties bevinden, behoren op dezelfde manier behandeld te worden. Het aanbieden van screening die voor iedereen belangrijk is op een manier die betekent dat een deel van de doelgroep er geen gebruik van kan maken, is in strijd met dat morele uitgangspunt. Als dit, zoals Bunnik et al. betogen, geldt voor prenatale screening, dan geldt hetzelfde in beginsel voor populatiebrede dragerschapsscreening, gelet op de overeenkomstige doelstelling en de vergelijkbare kans op een kind met de aandoeningen waarop de screening is gericht. In beginsel, omdat de proportionaliteit van populatiebrede dragerschapsscreening (wegen de voordelen voor de betrokkenen duidelijk op tegen de nadelen?) nog een vraag is voor nader onderzoek in de praktijk.

Meer geld naar reproductieve screening is echter een politieke beslissing waarbij ook rekening moet worden gehouden met overwegingen van ‘distributieve rechtvaardigheid’: het op een rechtvaardige manier verdelen van voor belangrijke maatschappelijke doelen beschikbare middelen. Ook als wordt aanvaard dat met reproductieve screening een belang is gediend dat zou moeten worden meegenomen in de prioritering van de financiering van gezondheidsvoorzieningen, hoeft de uitkomst van die prioritering niet vanzelfsprekend te betekenen dat reproductieve screening, of iedere nieuwe vorm daarvan, vanzelfsprekend uit de collectieve of publieke middelen wordt vergoed.

Een belangrijk aspect in de discussie daarover is de vraag of door reproductieve screening (niet beoogde, maar wel) veroorzaakte besparingen op de kosten voor de zorg van mensen met ziektes en handicaps, een rol mogen hebben bij het beantwoorden van de vergoedingsvraag. Vaak is gesuggereerd dat het verdisconteren van dergelijke besparingen haaks zou staan op de

autonomiedoelstelling.²⁴ Maar de vraag is waarom dat het geval zou zijn. Het ‘savings argument’ is niet inherent problematisch zolang als het tenminste niet wordt opgevat als argument voor een preventiedoelstelling (28). Hoe groter de bedoelde besparingen zijn, hoe meer ruimte er is voor het vergoeden van reproductieve screening op basis van de autonomiedoelstelling. In zo verre kan het tot ‘taboe’ verklaren van dit perspectief om daarmee die doelstelling te bewaken, juist averechts uitpakken.

2.7. Dragerschapsscreening en de Wet op het bevolkingsonderzoek

Dragerschapsscreening moet voldoen aan de (juridische) regels voor verantwoord medisch handelen. De specifieke voor screening geldende wetgeving (de Wet op het bevolkingsonderzoek; Wbo) is volgens de gangbare opvatting echter niet van toepassing op dragerschapsscreening.

De Wbo heeft als doel burgers te beschermen tegen mogelijke (fysieke en psychische) risico’s van screening (NB: bevolkingsonderzoek en screening worden in de context van de Wbo gebruikt als uitwisselbare termen). De wet vereist voor bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek een ministeriële vergunning die slechts wordt afgegeven na een beoordeling van de kwaliteit van het voorgestelde aanbod in het licht van voorwaarden voor verantwoorde screening. Prenatale screening op foetale aandoeningen zoals downsyndroom valt onder de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek en is vergunningplichtig onder de categorie: “ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is” (Wbo art 2 lid 1). Bij de wetsvoorbereiding is bepaald dat zwangerschapsafbreking niet kan worden opgevat als een vorm van preventie.²⁵

Toen de Wbo werd ingevoerd rees de vraag a) of eventuele preconceptie dragerschapsscreening onder de reikwijdte van de wet viel en zo ja, b) of er voor dergelijke screening een Wbo-vergunning nodig was. Wat betreft de voorafgaande vraag naar de toepasselijkheid van de wet: het criterium daarvoor is de wettelijke definitie van bevolkingsonderzoek. Daarvan is sprake als het gaat om het “ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren” (Wbo art 1c). Dragerschap is uiteraard geen ziekte, maar zou het mogelijk wel kunnen gaan om een ‘risico-indicator’ als bedoeld in de wet? Volgens de Gezondheidsraad die in 1996 (nog voor de inwerkingtreding van de wet) een proefbeoordeling deed van screening op dragerschap van cystic fibrosis, is dat het geval: “Het is immers niet ongebruikelijk dat risico-indicatoren bij onderzochte personen betrekking hebben op de ziektekans van hun nageslacht” (76).

Als deze wetsinterpretatie wordt gevolgd, is de vervolgvraag of dragerschapsscreening dan ook onder de vergunningsplicht zou kunnen vallen. In haar reactie op het advies van de Gezondheidsraad liet de minister van VWS weten dat het “steeds de bedoeling (is) geweest om bevolkingsonderzoek naar dragerschap van ernstige recessief erfelijke aandoeningen aan te

²⁴ Zo valt in een Brits rapport over screening op Down syndroom te lezen: “ (...) we have not produced a formal comparison of the cost of screening and the costs of lifetime care, because the reason for screening is not to save the costs of care. The purpose is to give couples the opportunity to avoid having a child with a severe abnormality, not to make financial savings for the health service.” (75).

²⁵ Kamerstukken II 1990-91, 21 264, nr. 5

merken als vergunningplichtig”. Om misverstand daarover uit te sluiten, zo schreef de minister, “ben ik voornemens deze categorie bevolkingsonderzoek met zoveel woorden op te nemen in artikel 2, eerste lid, van de Wet op het bevolkingsonderzoek.”²⁶ Aan dat voornemen tot verduidelijking (wat betreft reikwijdte en vergunningplicht) is nooit gevolg gegeven. De vraag is waarom niet, aangezien het gaat om screening die aanstaande ouders voor vergelijkbare (en deels dezelfde) reproductieve keuzes kan plaatsen als het geval is bij screening op foetale afwijkingen zoals downsyndroom. In ieder geval lijkt het uitblijven van de aangekondigde wetswijziging op dit punt te hebben geleid tot de communis opinio dat dragerschapsscreening buiten de Wbo valt en dus geen Wbo-vergunning nodig heeft.

Dat is nu ook het uitgangspunt bij de voorgenomen herziening van de Wbo (77). In de Memorie van toelichting bij het wetsvoorstel voor de beoogde nieuwe Wet preventief geneeskundig onderzoek (Wpgo) staat dat dragerschapsscreening niet onder de reikwijdte van de wet valt, aangezien zulk onderzoek “zich niet [richt] op het opsporen van een ziekte, aandoening of risicofactoren hiervoor bij de te onderzoeken persoon zelf”.²⁷ Dat staat haaks op de bovengenoemde eerdere wetsinterpretatie door de Gezondheidsraad en de daarbij aansluitende stellingname door de toenmalige minister van VWS. Jammer genoeg wordt in de Memorie van toelichting aan die discrepantie geen aandacht besteed.

²⁶ Brief van 31 mei 1996 (kenmerk GZB/GZ 96-1124) van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad; opgenomen in: Gezondheidsraad, Proeve van toepassing Wet bevolkingsonderzoek, 1996, Bijlage D.

²⁷ Kamerstukken II 2019/20, 35384, nr. 3, p. 10.

3. Individuele gevolgen van kennis over dragerschap

Samenvatting

- Belangrijkste reden voor paren met kinderwens om deel te nemen aan dragerschapsscreening is om ernstig leed bij hun (toekomstig) kind te voorkomen en/of de geboorte van een kind met een aandoening te voorkomen.
- Redenen om niet deel te (willen) nemen zijn een gebrek aan tijd en dat de uitkomst geen invloed zou hebben op beslissingen rondom het krijgen van kinderen.
- Het merendeel van de geïdentificeerde dragerparen kiest na screening voor reproductieve opties om de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen.
- Er zijn geen aanwijzingen voor (langdurige) negatieve gevolgen van deelname aan dragerschapsscreening of van de uitslag hiervan voor het psychologisch welbevinden.
- De psychologische impact is afhankelijk van de mate van pre-test counseling, de copingstijl en bekendheid met dragerschapsonderzoek en de aandoeningen waarop gescreend wordt.
- Het is voor deelnemers niet altijd eenvoudig om de testresultaten van dragerschapsscreening goed te begrijpen, zoals dat er bij een negatieve (gunstige) testuitslag veelal een heel kleine restkans blijft op een kind met de betreffende aandoening. Hierdoor kan sprake zijn van valse geruststelling.

3.1. Het effect van dragerschapsscreening op de reproductieve besluitvorming

Dragerschapsscreening stelt paren met een kinderwens in staat informatie te verkrijgen over een mogelijk verhoogde kans van 1 op 4 op het krijgen van een kind met een ernstige recessieve aandoening.²⁸ Geïdentificeerde dragerparen kunnen hierdoor meer geïnformeerd reproductieve beslissingen nemen en desgewenst gebruik maken van reproductieve handelingsopties. Deze beslissingen zijn niet eenvoudig. In Nederland worden dragerparen daarom verwezen voor uitgebreide counseling bij een klinisch genetisch centrum om de opties te bespreken.

Een systematisch literatuuronderzoek van 19 internationale studies in de periode van 1994-2018 laat zien dat het merendeel van de geïdentificeerde dragerparen na screening kiest voor reproductieve opties om de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen, waaronder pre-implantatie genetisch testen (PGT) en prenatale diagnostiek (78). De beslissing om hiervan gebruik te maken wordt in sterke mate bepaald door de klinische aard en de (ervaren) ernst van de betreffende aandoening (78). Andere factoren die een rol spelen zijn persoonlijke attitudes ten aanzien van de beschikbare reproductieve opties, de verwachte draagkracht bij

²⁸ Geïdentificeerde dragerparen (beide partners drager van dezelfde aandoening) bij autosomaal recessieve aandoeningen en vrouwelijke dragers bij X-gebonden aandoeningen.

het krijgen van een kind met een recessieve aandoening en de ervaren kans op een kind met een aandoening (78).

De uitslag heeft meer invloed op de reproductieve besluitvorming als paren al vóór de zwangerschap getest zijn. In twee Amerikaanse studies, waarbij een brede dragerschapstest (>100 aandoeningen) preconceptioneel werd aangeboden, maakte 62-77% van de dragerparen naar eigen zeggen gebruik van de beschikbare reproductieve opties, en met name van PGT. Van de prenataal geteste dragerparen koos 37-42% voor prenatale diagnostiek. Voor veel paren bleek het miskraamrisico een barrière voor verder prenataal onderzoek (62,79). De verwachting is dat in de toekomst de niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) hier uitkomst kan bieden.²⁹

3.2. Redenen voor paren om wel of niet deel te nemen aan dragerschapsscreening

In Nederland zijn verschillende pilotstudies gedaan waarbij dragerschapstesten preconceptioneel zijn aangeboden, onder andere voor cystic fibrosis (CF) (80) en erfelijke bloedarmoede (hemoglobinoopathieën, HbP) (81,82). Ook zijn evaluatiestudies uitgevoerd rond een aanbod van brede dragerschapsscreening in Groningen (83) en Amsterdam (84) (Tabel 3.1).

Tabel 3.1 Overzicht Nederlandse studies naar dragerschapsscreening

Referentie	Test panel	Tijdsperiode	Uitgenodigd (reproductieve leeftijd)	Reactie op uitnodiging	Deelname% doelgroep (schatting)
<i>Henneman (80)</i>	Smal (CF)	1997-2000	38.114 individuen	932 individuen waarvan 580 paren	9-25% ^a
<i>Lakeman (81, 82)</i>	Smal (CF en HbP)	2003-2006	9.453 individuen	166 individuen, waarvan 147 paren	3%
<i>Schuurmans (83)</i>	Breed (50 ziektes)	2016	4.295 vrouwen	848 vrouwen	15%
<i>Van Dijke (84)</i>	Breed (50 ziektes)	2016-2018	N.v.t. ^b	N.v.t. ^b	N.v.t. ^b

CF cystic fibrosis; HbP hemoglobinoopathieën

^a Percentage deelname was afhankelijk van waar paren werden uitgenodigd (individueel consult bij de huisarts of groepsbijeenkomst), maar niet door wie paren werden uitgenodigd.

^b Er was geen actief aanbod; een selectie van deelnemers vulden een vragenlijst in.

In deze Nederlandse studies geven paren als belangrijkste redenen aan te willen deelnemen dragerschapsscreening omdat ze willen voorkomen dat een kind met een aandoening wordt geboren (80) en/of omdat ze ernstig leed bij hun toekomstig kind willen voorkomen (83,84). Zie Tabel 3.2 voor een beschrijving van redenen voor paren om wel of niet deel te nemen aan de screening.

²⁹ In een aantal klinisch genetische centra i.s.m. het Hubrecht instituut loopt een pilot studie naar NIPD voor monogene aandoeningen. <https://www.hubrecht.eu/nl/nieuwe-bloedtest-voor-prenatale-diagnostiek/>

Vaak genoemde redenen om niet deel te nemen waren geen tijd (binnen de gestelde studieperiode) om een afspraak te maken voor counseling en de verwachting dat de uitkomst van de dragerschapstest geen invloed heeft op beslissingen rond het krijgen van kinderen (80,82,83).

Tabel 3.2 *Overzicht redenen om wel of niet deel te nemen aan dragerschapsscreening, Nederlandse studies*

Referentie	Interesse in deelname	Getest	Dragers	Belangrijkste redenen wel interesse/deelname	Belangrijkste redenen geen interesse/deelname
<i>Henneman (80)</i>	580 paren	559 paren (96%)	18 individuen	Voorkomen dat het kind CF heeft (65%); CF is een ernstige aandoening (11%); voorbereiden op een kind met CF (8%); Bang om achteraf spijt te krijgen (5%)	Geen tijd/vergeten (48%); Uitslag geen invloed op reproductieve keuzes (28%); Geen interesse (6%); Angst voor uitslag (5%)
<i>Lakeman (81,82)</i>	147 paren	72 paren (49%)	10 individuen (3 CF, 7 HbP)	Geeft informatie/zekerheid (18%); Wil gezond kind (15%); Wil dragerschap weten (15%); Wil weten wat het risico is op CF/HbP bij toekomstig kind (11%)	Geen tijd binnen studieperiode (21%); Geen zorgen over dragerschap (15%); Uitslag geen invloed op reproductieve keuzes (13%); Denkt geen drager te zijn (10%)
<i>Schuurmans (83)</i>	130 paren	117 paren (90%)	0 paren	Toekomstig kind ernstig leed besparen (30%); Verantwoordelijkheid als (toekomstige) ouders (19%); Positieve uitslag zou opluchting zijn (13%)	Maken van afspraak was drempel (35%); Uitslag heeft geen invloed op reproductieve keuzes (30%); Wil niet weten of ze dragerpaar zijn (14%)
<i>Van Dijke (84)</i>	N.v.t. ^a	132 individuen (van 55 paren)	27 individuen verschillende aandoeningen)	Toekomstig kind een leven met ernstige ziekte besparen (53%); Wil geen kind met een ernstige ziekte (28%); Bang om achteraf spijt te krijgen (13%)	N.v.t. ^a

^a Er was geen actief aanbod; een selectie van de deelnemers die gecounseld en getest waren vulden een vragenlijst in.

3.3. Effect van dragerschapsscreening op het psychologisch welbevinden

Een aanbod van dragerschapsscreening kan negatieve gevolgen hebben voor het psychologisch welbevinden, zoals zorgen voorafgaande een dragerschapstest of tijdens het wachten op de

uitslag. Daarnaast kunnen paren door een positieve (ongunstige) uitslag van een dragerschapstest voor moeilijke keuzes komen te staan. Ook kan het verkrijgen van kennis over individueel dragerschap negatieve gevolgen hebben voor enerzijds het psychologisch welbevinden van deelnemers, en anderzijds de perceptie van de eigen gezondheid.

Psychologisch welbevinden bij dragerschapsscreening op één of enkele aandoening(en)

Studies naar screening op één of een beperkt aantal aandoeningen laat zien dat dragers na de testuitslag een hogere mate van spanning, angst en/of zorgen rapporteren, al neemt dit na korte tijd af, zeker als de partner geen drager blijkt te zijn (85-87) (zie Tabel 3.3). Er wordt in het algemeen meer spanning gerapporteerd als er sprake is van zwangerschap (89). Spanning treedt verder vooral op als één partner drager blijkt te zijn en de andere partner is nog niet getest en wordt gevraagd om een (bloed)sample te geven (90). Wanneer dragerschapsscreening wordt aangeboden aan paren in plaats van aan individuen, en waarbij bloedafname van beide partners op hetzelfde moment plaatsvindt, zou dit de spanning onder paren kunnen verlagen (91). Uit de Nederlandse pilot studies gericht op CF en HbP blijkt dat testdeelname minimale psychologische gevolgen voor de deelnemers had; de meerderheid zou zich opnieuw laten testen, inclusief de gevonden dragers (87, 88). In deze studies zijn geen dragerparen gevonden.

In een review van studies naar populatiescreening op CF is aangetoond dat 83 tot 97% van degenen die getest waren, inclusief de dragers, het gevoel hadden dat zij de juiste beslissing hadden gemaakt, terwijl slechts 2-12% aangaf dat zij onzeker waren over hun beslissing en/of spijt hadden (86).

Psychologisch welbevinden bij populatiebrede dragerschapsscreening

Uitbreiding van het aantal aandoeningen in de screening zou ervoor kunnen zorgen dat mensen zich voorafgaand aan een test in hogere mate ongerust maken (40,86). Ook zal dan bij meer individuen dragerschap worden vastgesteld waarbij de ene partner drager kan zijn en de andere partner niet, hetgeen ook tot spanning kan leiden. Dit kan voorkomen worden door een parenuitslag, waarbij er geen uitslag wordt gegeven per individu (zie Hoofdstuk 3 'Ethische kaders'). Tegelijkertijd komt een positieve uitslag misschien minder als een verrassing als dit meer routinematig wordt aangeboden en deelname 'gewoner' wordt.

Er is weinig empirisch onderzoek gedaan naar de psychosociale gevolgen van een aanbod van brede dragerschapstesten. Systematisch literatuuronderzoek, uitgevoerd voor dit project (zie Bijlage 1), laat vier studies zien, waarvan twee werden uitgevoerd in Nederland (84,92). Voorafgaand aan de test is er in het algemeen weinig angst of zorgen bij deelnemende paren en individuen (84,91,92). Wel laten zwangere vrouwen en deelnemers uit hoog-risicogroepen³⁰, ondanks counseling, hogere angst-scores zien (84). Een hogere mate van angst werd ook gerapporteerd door deelnemers die een minder goed geïnformeerde keuze voor deelname hadden gemaakt (84). Paren die afzagen van het aanbod van dragerschapsscreening rapporteerden zowel bij het aanbod van screening als ook zes maanden na pre-test counseling bij de huisarts meer angst dan paren die kozen voor een dragerschapstest, alhoewel deze

³⁰ Op basis van positieve familieanamnese, etnische of geografische afkomst en/of consanguïniteit.

angstscores alsnog als ‘laag’ werden beschouwd ten opzichte van het gemiddelde in de bevolking (92). Helaas was er hierbij geen nulmeting ter vergelijking beschikbaar (92).

Vlak voor het verkrijgen van de screeningsuitslag wordt een hogere mate van spanning gerapporteerd. Een Amerikaanse studie, waarbij retrospectief gevraagd werd naar de ervaringen van paren met preconceptionele brede dragerschapsscreening, rapporteerde een hogere mate angst en zorgen bij deelnemers tijdens het wachten op de uitslag (91).

Na een negatieve (gunstige) uitslag neemt, zoals verwacht, de angst en spanning onder deelnemers af (84,91,92). In drie van de vier studies over psychosociale impact van brede dragerschapsscreening werden geen dragerparen geïdentificeerd (84,91,92). Onder paren waarbij één partner drager bleek te zijn werd meer onrust gezien ten opzichte van niet-dragers (84). Interviews met zwangere vrouwen die drager bleken te zijn, lieten zien dat zij tevreden waren over deelname aan (prenatale) brede dragerschapsscreening en dat ze zich positief voelden over de kennis die ze hierdoor verkregen hadden (93). Ook in de studie van Dijke et al. (84) gaven alle deelnemers, inclusief de dragers, aan dat ze opnieuw zouden besluiten deel te nemen aan screening.

De verwachting is dat de psychosociale gevolgen van een positieve uitslag voor dragerparen na een brede dragerschapstest niet anders zal zijn dan dragerparen die voor een enkele aandoening gescreend zijn, behalve als paren drager zijn van meerdere aandoeningen, hetgeen vaker voorkomt bij consanguïne paren.

Tabel 3.3 *Overzicht psychologische impact van brede dragerschapsscreening*

<i>Bij geen deelname</i>	<i>Voor de test</i>	<i>Tijdens wachten op de uitslag</i>	<i>Na de uitslag</i>
- Hogere angst, maar niet klinisch relevant, bij paren die niet kozen screening, in vergelijking met deelnemers (92)	- Weinig angst of zorgen onder deelnemers (84, 91, 92) - Hogere mate van angst bij: (1) hoogrisicogroepen, (2) paren die een minder goed geïnformeerde keuze hadden gemaakt, en (3) zwangeren (84)	- Toename van spanning vlak voor het verkrijgen van de testuitslag (91)	- Paren tevreden over deelname (84,93) - Angst/zorgen bij nam af na gunstige uitslag (84, 91, 92) - Meer onrust (<i>distress</i>) bij dragers (84)

**Sequentiële tests zijn tests waarbij eerst de ene partner wordt getest op dragerschap, en daarna de andere partner.*

Effect aangetoond dragerschap op ervaren gezondheid

In de literatuur rapporteren sommige studies een negatief effect op de ervaren eigen gezondheid na een positieve (ongunstige) dragerschapstest (86, 89). Zo gaven 7/17 CF dragers in een Nederlandse pilot desgevraagd aan zich minder gezond te voelen door hun uitslag, van wie twee zich ook zorgen maakten (88). Dit deden zij ondanks dat zij bleken te weten dat CF dragerschap geen invloed heeft op de eigen gezondheid. Verminderd positief zijn over de eigen gezondheid en het minder goed begrijpen van de resultaten zouden dit effect kunnen verklaren. Andere studies daarentegen vonden geen effect op ervaren gezondheid door dragerschap, en ook de vier studies naar psychosociale impact van brede dragerschapsscreening rapporteerden dit niet (84, 91-93).

Valse geruststelling

Een negatieve (gunstige) testuitslag, waar in de meeste gevallen sprake van is, leidt vaak tot een gevoel van opluchting bij paren. Echter, eerder onderzoek laat zien dat dit ook kan resulteren in valse geruststelling, als paren onterecht denken dat er geen kans meer is om drager te zijn (85,86,88). Ook bij een negatieve (gunstige) uitslag is er een hele kleine kans dat het paar alsnog een kind krijgt dat aangedaan is door een aandoening waarop gescreend wordt, vanwege onvolledig sensitiviteit van de test. In een studie naar dragerschapsscreening voor CF wisten alle paren waarbij één van beide partners drager was hun uitslag en het daarbij behorende restrisico op een kind met CF correct te benoemen (88). Van paren waarbij geen dragerschap werd aangetoond wist 65% de testuitslag en het restrisico correct te benoemen; 34% gaf ten onrechte aan geen kans meer te hebben op het krijgen van een kind met CF (88). In een studie naar een populatiebrede screening kon 92.6% van de dragers hun uitslag correct benoemen (84); maar werd ook hier door ongeveer 1 op de 3 deelnemers de restkans niet begrepen (84). Behalve de restkans op dragerschap zijn andere zwangerschapsrisico's door de screening uiteraard niet uitgesloten.

Counseling en psychologisch welbevinden

Geïdentificeerde dragerparen kunnen bij een afdeling Klinische Genetica gecounseld worden om de beschikbare reproductieve opties en de gevolgen voor familieleden te bespreken; indien nodig en/of gewenst ook met een psychosociaal medewerker.

Uitgebreide pre-test counseling en actieve coping werken in het algemeen stress-verlagend bij mensen die een dragerschapstest ondergaan (89). De impact van een ongunstige uitslag hangt ook af van de bekendheid met de aandoeningen en met dragerschap. In gemeenschappen met een hoge dragerschapfrequentie waar men meer bekend is met dragerschapsonderzoek, zoals bijvoorbeeld in Volendam, komt een dergelijke uitslag minder als een verrassing (94). Dit suggereert ook dat goede informatievoorziening en voorlichting bij een aanbod van dragerschapsscreening een positief effect kunnen hebben op het psychologisch welbevinden.

4. Maatschappelijke gevolgen van en draagvlak voor (populatiebrede) dragerschapsscreening

Samenvatting

Maatschappelijke gevolgen

- Populatiebrede dragerschapsscreening vergroot de toegankelijkheid tot screening ten opzichte van een aanbod enkel gericht op hoogrisicogroepen. Meer paren met kinderwens worden daardoor in staat gesteld tot het maken van de reproductieve keuzes, waarop het screeningsaanbod is gericht.
- Populatiebrede dragerschapsscreening kan leiden tot verdere medicalisering van de (periode voor de) voortplanting, waaronder een druk vanuit de samenleving om deel te nemen. In de literatuur zijn hier echter geen aanwijzingen voor.
- Populatiebrede dragerschapsscreening kan leiden tot minder acceptatie van mensen met een aandoening. In de literatuur zijn hier echter geen aanwijzingen voor.
- Populatiebrede dragerschapsscreening kan leiden tot minder stigmatisatie van (etnische) groepen, hoewel er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat dragerschapsscreening leidt tot stigmatisatie/discriminatie.
- Vergoeding van de kosten voor screening en begrijpelijke informatie worden als belangrijke voorwaarden beschouwd voor gelijke toegang tot dragerschapsscreening.

Maatschappelijk draagvlak

- Paren met kinderwens zijn in het algemeen positief over een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening.
- Een derde van de individuen in de reproductieve leeftijd heeft interesse in deelname.
- Onder zorgverleners zijn de attitudes wisselend. Een deel van de huisartsen is mogelijk minder positief.
- Zorgverleners vinden het in het algemeen niet wenselijk dat er helemaal geen dragerschapsscreening wordt aangeboden.
- Er is draagvlak voor populatiebrede dragerschapsscreening onder mensen met een recessieve aandoening en ouders van een kind met een recessieve aandoening. Ouders van een kind met downsyndroom zijn terughoudender over dragerschapsscreening.
- De aanvaardbaarheid van een aanbod van dragerschapsscreening hangt volgens stakeholders af van:
 - De kwaliteit van informatie en counseling;

- De samenstelling van de aandoeningen in het testpanel;
- De zorg voor kinderen met aandoeningen waarop gescreend wordt;
- De mogelijkheid voor paren om een vrije keuze te maken voor deelname;
- De beschikbaarheid van adequate pre- en post-test counseling en vervolgopties voor dragerparen;
- De toegankelijkheid van een aanbod voor mensen uit alle lagen van de bevolking;
- Scholing en beschikbaarheid van potentiële aanbieders.

Rollen en verantwoordelijkheden

- Onder (eerstelijns) zorgverleners is er weinig bekendheid met het aanbod van dragerschapsonderzoek, waaronder het aanbod aan hoogrisicogroepen.
- De eerstelijnszorg (verloskundigen, huisartsen en GGD) wordt gezien als geschikte setting om dragerschapsscreening aan te bieden; een deel van de bevraagde huisartsen achtte zichzelf echter niet geschikt.

4.1. Mogelijke maatschappelijke gevolgen van dragerschapsscreening

Op basis van literatuur (zie Bijlage 1) en de verschillende deelstudies zijn drie hoofdthema's te onderscheiden die betrekking hebben op de mogelijke maatschappelijke gevolgen van een aanbod van dragerschapsscreening aan paren met kinderwens in de algemene bevolking.

Thema 1: Toegang tot screening

Een programmatisch aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening vergroot de toegankelijkheid tot screening ten opzichte van screening enkel gericht op hoogrisicogroepen, aangezien het alle individuen in staat stelt te testen, los van etnische en/of geografische afkomst (12,40, 43,60,95-97). Dit bevordert de reproductieve autonomie van meer paren met kinderwens omdat meer risico-informatie gegeven wordt. Een kanttekening hierbij is dat een brede aanpak bij hoogrisicogroepen het bewustzijn van de mogelijkheid van screening op specifieke, in die groepen vaker voorkomende aandoeningen, mogelijk verlaagt (94).

Het bereiken van de doelgroep (paren met een kinderwens) voor dragerschapsscreening wordt gezien als een grote uitdaging. Paren melden zich meestal niet bij een zorgverlener voorafgaande aan een zwangerschap, en er is geen goede infrastructuur voor preconceptiezorg waar dragerschapsscreening zou kunnen worden aangeboden (48,98-100). Daarbij is naar schatting zeker 15% van de zwangerschappen ongepland (101). In de algemene bevolking alsmede onder niet-genetische zorgverleners is er weinig bekendheid met dragerschap en recessieve aandoeningen (102). Om gelijke toegang te waarborgen is goede gebalanceerde en begrijpelijke informatie van groot belang, met name voor mensen met lagere gezondheidsvaardigheden en/of bij laaggeletterdheid (12,99,100,102-106).

Een eigen betaling voor dragerschapsscreening wordt gezien als een (mogelijke) barrière voor deelname (60,95,100,102,106,107). Een vergoeding van de pre-test counseling en de test wordt

dan ook als belangrijke voorwaarde beschouwd voor een gelijke toegang tot screening. Dragerschapsonderzoek voor hoogrisicogroepen betreft reeds vergoede zorg, maar dit kan wel ten koste gaan van het eigen risico en daarmee een barrière vormen voor deelname.

De vraag is of een (vergoed) populatiebreed programmatisch aanbod van dragerschapsscreening voldoende prioriteit kan krijgen gezien de kosten en opbrengsten van een dergelijk programma (36,97,100,102,105,107-110). In de literatuur wordt beschreven dat (brede) dragerschapsscreening mogelijk kosteneffectief kan zijn, omdat het kosten voor de zorg voor kinderen met een ernstige, recessieve aandoening zou kunnen besparen (111,112). Kosten-effectiviteitsstudies worden echter als ethisch gevoelig gezien.

Thema 2: Medicalisering

Populatiebrede programmatische dragerschapsscreening kan mogelijk leiden tot (verdere) medicalisering ten aanzien van (de periode voorafgaande) een zwangerschap (113). In de literatuur wordt gesteld dat dragerschapsscreening mogelijk aansluit bij een behoefte van de bevolking, maar aanzien er nog weinig bekendheid is onder de bevolking, is dit nog onvoldoende onderzocht (12,113). Daarnaast zou programmatische dragerschapsscreening in toenemende mate bij kunnen dragen aan een samenleving waarin gestreefd naar het krijgen van 'perfecte kinderen' (41,95,103,104,107,110,113). Ook zou een breed aanbod van dragerschapsscreening de druk op paren om deel te nemen kunnen vergroten (41,43,99,100,103,104,106,108,109,113). Bij de prenatale screening op aangeboren aandoeningen zijn hier echter geen aanwijzingen voor. Een veelgenoemde zorg is verder dat mensen die niet willen deelnemen aan dragerschapsscreening zullen worden aangesproken op hun beslissing als ze vervolgens een kind krijgen met een aandoening: ze hadden die uitkomst kunnen of moeten voorkomen (12,48,100,107,109,110,113). Dit zou de druk vanuit de samenleving om deel te nemen aan dragerschapsscreening kunnen vergroten. In de literatuur zijn geen concrete aanwijzingen voor medicalisering of maatschappelijke druk beschreven.

Thema 3: Stigmatisatie en discriminatie

Stigmatisatie is het labelen van een bepaalde groep op basis van sociale of psychologische kenmerken. Populatiebrede dragerschapsscreening kan mogelijk leiden tot minder stigmatisatie van (etnische) groepen, omdat het aanbod aan iedereen gedaan wordt, ongeacht afkomst of *a priori* kans op dragerschap (40,43,59,60,96,100,102,114). In de jaren '70 van de vorige eeuw heeft een aanbod van screening op dragerschap van sikkelcelziekte in de Verenigde Staten geleid tot stigmatisatie en discriminatie, onder andere met betrekking tot toegang tot arbeid en het onterecht afwijzen van aanvragen voor zorg- en levensverzekeringen (115,116). In onderzoeken naar screening van hoogrisicogroepen in Nederland en Israël worden geen aanwijzingen voor stigmatisatie gezien en gaven ouders aan dit niet te hebben ervaren (87,94,117).

De zorg bestaat dat populatiebrede dragerschapsscreening zou kunnen leiden tot stigmatisatie en verminderde acceptatie van mensen met een aandoening waarop gescreend wordt (12,40,43,48,95,103,106-110,113,118). Ook zou dragerschapsscreening kunnen leiden tot minder goede zorg voor deze mensen, omdat door de screening mogelijk minder kinderen met

de betreffende aandoening geboren worden waardoor er minder aandacht kan zijn voor het verbeteren van behandelingen (12,40,48,95,103,106-110,113,118). In de literatuur worden hiervoor geen aanwijzingen gezien.

4.2. Draagvlak en (intentie tot) deelname aan populatiebrede dragerschapsscreening onder de doelgroep

Focusgroepen

Een meerderheid van de deelnemers aan de focusgroepen met mensen met kinderwens in de algemene bevolking was positief over een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening, met name voor ernstige aandoeningen die op kinderleeftijd ontstaan (zie Bijlage 1) (119). Deelnemers noemden met name als voordeel de mogelijkheid voor individuele paren om meer te weten te komen over de kans op een aangedaan kind en desgewenst aandoeningen bij een toekomstig kind te voorkomen of om zich voor te kunnen bereiden op de komst van een kind met een ernstige aandoening (119).

Anderzijds zagen deelnemers ook verschillende nadelen. Paren zich (mogelijk onnodig) ongerust of angstig kunnen voelen door de screening. Ook kan er sociale druk ontstaan om mee te doen, bijvoorbeeld door aandacht voor het onderwerp op sociale media, publieke opinie en televisie (119). Enkele deelnemers noemden daarnaast de mogelijkheid van stigmatisatie en discriminatie van ouders en/of kinderen met een aandoening waarop gescreend wordt, en van paren die besluiten af te zien van screening. Anderen zagen ook gebrekkige genetische kennis en gebrek aan persoonlijke relevantie als barrières (119). Daarnaast vroeg men zich af of iedereen dit kan betalen. Als er hoge kosten aan verbonden zijn, dan is het niet voor iedereen toegankelijk (119). Ook vroegen meerdere deelnemers zich af waar de grens ligt als het gaat om het voorkomen van aandoeningen. Op hoeveel aandoeningen, en welke, mag er worden getest, en wie bepaalt dat? Deelnemers vonden dat deelname aan de screening een vrije keuze moest zijn.

Vragenlijststudies

In Nederland zijn drie grootschalige vragenlijststudies gedaan in 2014 en 2016 waarbij het draagvlak voor populatiebrede dragerschapsscreening op meerdere aandoeningen is onderzocht. Hierbij zijn vragenlijsten online uitgezet onder deelnemers van drie consumentenpanels representatief voor mensen in de reproductieve leeftijd. Daarvan zijn twee onderzoeken uitgevoerd door onderzoekers van UMCG (120) en Amsterdam UMC (121), en één door NIVEL (122) (zie Tabel 4.1 voor een samenvatting van de onderzoeksresultaten).

Tabel 4.1 Attitude algemene bevolking ten aanzien van een brede dragerschapstest; uitkomsten drie survey studies (uitgezet via consumentenpanels)

	Plass, 2015 (122)	Plantinga, 2016 (120)	Nijmeijer, 2019 (121)
<i>Organisatie</i>	NIVEL	UMCG	Amsterdam UMC
<i>Onderzoeksbureau</i>	Consumentenpanel Gezondheidszorg (CoPa)	Survey Sampling International	Kantar TNS
<i>Deelnemers</i>	803 individuen > 18 jaar, waarvan 33% in reproductieve leeftijd (18-45 jaar)	504 individuen met een partner in de reproductieve leeftijd (18-40 jaar)	781 individuen in de reproductieve leeftijd (18-45 jaar)
<i>Respons</i>	48%	58%	68%
<i>Gem. leeftijd (SD)</i>	Onbekend	29 (SD=6.0)	31.2 (SD=7.3)
<i>Vrouw</i>	48%	72%	49%
<i>Religieus</i>	Onbekend	35%	54%
<i>Opleidingsniveau</i>			
- Laag	17%	13%	21%
- Gemiddeld	50%	53%	46%
- Hoog	33%	34%	33%
<i>Gezinssituatie</i>	Onbekend	100% had een relatie; 70% plande een zwangerschap; 5% was zwanger	75% had een relatie; 40% plande een zwangerschap; 3% was zwanger
<i>Type test bevraagd</i>	Hypothetische test voor ernstige autosomaal recessieve ziektes	Hypothetische test voor 50 ernstige, autosomaal recessieve ziektes	Hypothetische test voor 50 ernstige, autosomaal recessieve ziektes
<i>Attitude t.a.v. screening</i>	Gem. 4.3 score op 5 punts Likertschaal (1=heel negatief - 5=heel positief)	Gem. 4.9 score (SD=1.32) op 7 punts Likertschaal (1=heel negatief - 7=heel positief)	74% positief, 8% negatief, 17% neutraal
<i>Intentie tot deelname aan screening</i>	18% zou deel willen nemen aan screening, 20% niet, 62% twijfelde	34% zou deel willen nemen aan screening, 15% niet, 51% twijfelde	31% zou deel willen nemen aan screening, 36% niet, 33% twijfelde
<i>Factoren die samenhangen met intentie tot deelname</i>	Onbekend	Positieve attitude, het ervaren van meer voordelen, het hebben van een kinderwens, niet religieus zijn, hogere mate van gedragsregulatie	Het hebben van een kinderwens, en niet religieus zijn. Deelnemers met een hoger opleidingsniveau vonden vaker dat een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening ethisch acceptabel zou zijn
<i>Bereidheid voor screening te betalen</i>	Maximumbedrag bereid te betalen: 40% €0, 22% €100	Van deelnemers die aan gaven waarschijnlijk deel te nemen aan screening was 58% bereid ervoor te betalen. Maximumbedrag liep van €5 tot €5000 (mediaan €75)	55% vond dat kosten volledig vergoed moeten worden door de zorgverzekering. 31% was bereid €50-100 te betalen, en 27% wilde er <€50 voor betalen. Slechts 3% wilde €500-1000 betalen.

Uit de studies komt naar voren dat mensen uit de algemene bevolking in de reproductieve leeftijd een positieve attitude hebben ten aanzien van een aanbod van brede dragerschapsscreening. Verder gaf 18-34% van de respondenten aan zelf deel te willen nemen aan screening, 33-62% van respondenten twijfelde. Van de respondenten in de reproductieve leeftijd was de intentie tot deelname 31-34%.

Factoren die samenhangen met (intentie tot) deelname aan dragerschapsscreening
Of paren met een kindervens in Nederland vervolgens daadwerkelijk gebruik zullen maken van het aanbod hangt af van verschillende factoren, zoals of er sprake is van een (concrete) kindervens (relevantie) en de manier waarop het aangeboden wordt (80). Zo bleek uit de pilotstudie naar CF dragerschapsscreening dat de wijze van uitnodigen, door GGD of huisarts, geen invloed had op de deelname. Wel was de respons 2,5 keer zo hoog wanneer mensen werden uitgenodigd om een afspraak te maken bij de huisarts (25%) als bij uitnodiging voor een groepsbijeenkomst (9-12%) (80). Daarbij is de deelname aanzienlijk hoger als er sprake is van een opportunistisch aanbod, zeker indien de test direct uitgevoerd kan worden, dan een aanbod waarbij mensen per brief worden uitgenodigd voor het maken van een afspraak (123,124).

Uit verschillende vragenlijststudies kwamen een aantal kenmerken van respondenten naar voren die geassocieerd waren met (intentie tot) deelname aan (brede) dragerschapsscreening, waaronder het hebben van een actieve kindervens, het hebben van een positieve attitude ten aanzien van dragerschapstesten, het niet religieus zijn, en het goed kunnen omgaan met emoties (120-122). Meer dan de helft (58-62%) zou bereid zijn te betalen voor deelname (120-122) (zie ook Tabel 4.1).

Intentie versus daadwerkelijke deelname

Een internationale review van twaalf studies uitgevoerd tussen 2015 en 2019, liet zien dat 32%-76% van de respondenten geïnteresseerd was in een (hypothetisch) brede dragerschapstest. De deelname bij een daadwerkelijk aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening in de Verenigde Staten varieerde van 8% tot 50%, waarbij het aanbod van dragerschapsscreening verschilde in wie het aangeboden kreeg, en het moment van aanbod (125). De hoogste deelname werd gezien wanneer populatiebrede dragerschapsscreening werd aangeboden aan zwangere vrouwen (50%). Studies gericht op paren die nog niet in verwachting waren meldden een lagere deelname (8-34%), met uitzondering van één studie waarin vrouwen met fertiliteitsproblemen preconceptioneel counseling kregen ter voorbereiding op een reageerbuisbevruchting (IVF) (68,7%) (125). De verschillen tussen intentie en deelname komen overeen met screening op een enkele aandoening, zoals op CF (126).

4.3. Draagvlak ten aanzien van populatiebrede dragerschapsscreening onder (ouders van) mensen met een aandoening

Een van de belangrijkste kritieken op dragerschapsscreening is dat een programmatisch aanbod zou kunnen leiden tot stigmatisering en discriminatie van personen (en hun ouders) met een autosomaal recessieve aandoening (zogenaamde ‘disability rights critique’). Kritiek dat een dergelijke screening een symptoom en katalysator kan zijn van opleving van eugenetische praktijken en denkbeelden. Ook al behoren mensen met genetische aandoeningen niet tot de

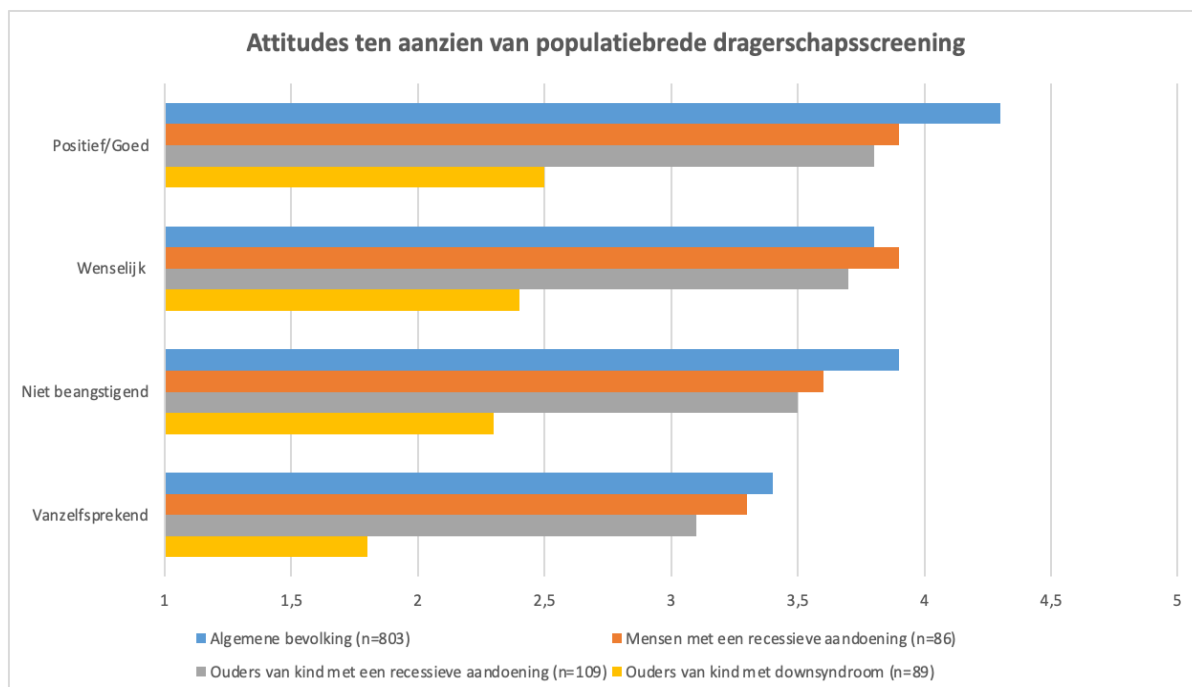
beoogde doelgroep van populatiebrede dragerschapsscreening, toch kan de implementatie ervan een aanzienlijke impact op hen hebben.

Om na te gaan wat het draagvlak is onder (ouders van) mensen met een genetische aandoening is een vragenlijststudie onder 109 ouders van een kind met een recessieve aandoening en 86 mensen met een autosomaal of X-gebonden recessieve aandoening uitgevoerd. Daarnaast zijn 89 ouders van kinderen met downsyndroom bevroegd. Ook bij de prenatale screening op downsyndroom ziet men namelijk dat sommige ouders van een kind met downsyndroom zich het minst achter zo'n programma scharen omdat zij bang zijn dat er uiteindelijk geen kinderen met downsyndroom geboren meer worden en dat dit ten koste gaat/zal gaan van de zorg voor en acceptatie van hun kind en andere kinderen met downsyndroom.

Attitudes van (ouders van) mensen met een aandoening

Van de ondervraagde ouders van een kind met een recessieve aandoening (zie Bijlage 1) vond 66% dat een brede dragerschapstest aan alle paren met een kinderwens moet worden aangeboden. In totaal was 73% van de mensen die zelf een recessieve aandoening hadden en 27% van de ouders van kinderen met downsyndroom het hiermee eens.

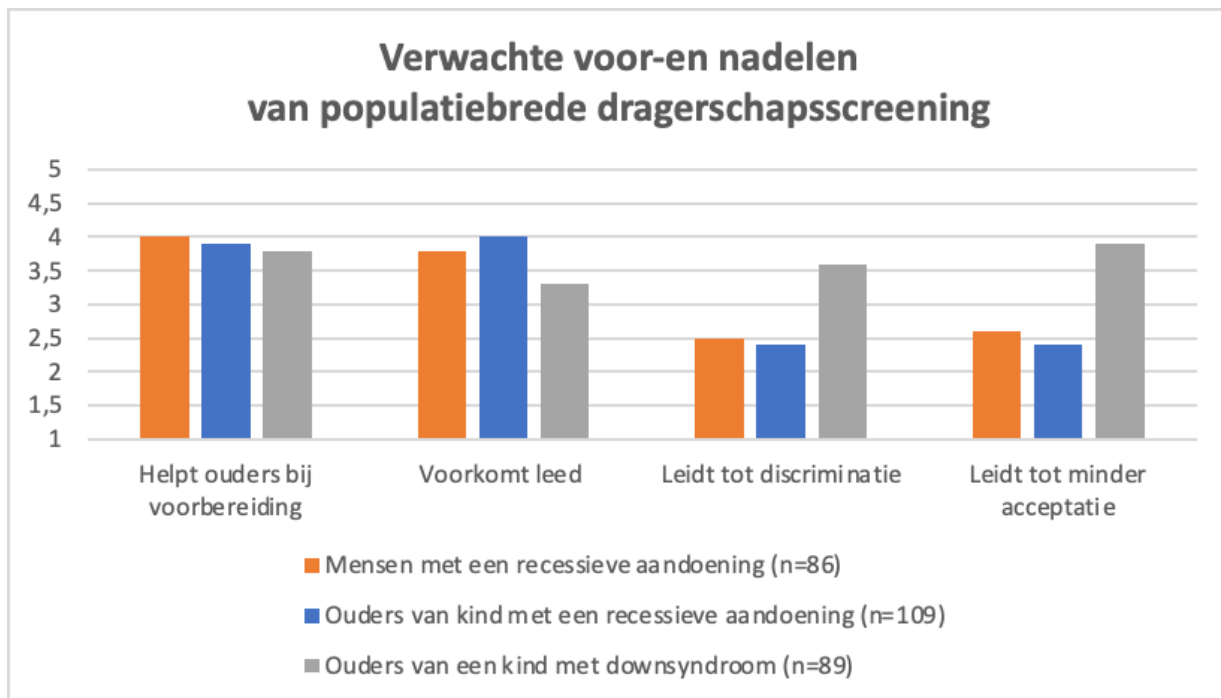
Voor mensen die zelf een recessieve aandoening hadden was de gemiddelde somscore op een attitudeschaal 3,7 (gemiddelde van vier woordparen (zie Figuur 4.1) op een schaal van 1-5, waarbij een hogere score een positievere attitude weergeeft). Voor ouders van een kind met een recessieve aandoening was dit 3,5 en voor ouders van kinderen met downsyndroom was dit 2,3. Eerder vragenlijstonderzoek uit 2015 onder de algemene bevolking (122) liet een gemiddelde somscore zien van 3,9.



Figuur 4.1 Overzicht van de gemiddelde scores op een attitudeschaal (weergegeven per woordpaar, spreiding 1-5)

Verwachte voordelen en nadelen van populatiebrede dragerschapsscreening

Mensen die zelf een aandoening hadden en hun ouders vonden een mogelijk aanbod van een dragerschapstest aan alle paren met een kinderwens voornamelijk positief: het helpt (toekomstige) ouders bij de voorbereiding op een kind met een erfelijke aandoening (4 en 3,9, respectievelijk, op een schaal van 1-5) en zorgt ervoor dat minder kinderen lijden door een ernstig erfelijke aandoening (3,8 en 4, respectievelijk) (Figuur 4.2). Zij vonden dat het niet leidt tot discriminatie (2,5 en 2,4, respectievelijk) en ook niet tot minder acceptatie van mensen met aandoeningen waarop wordt getest (2,6 en 2,4, respectievelijk). Ouders van kinderen met downsyndroom vonden een mogelijk aanbod van een dragerschapstest aan alle paren met een kinderwens minder positief en verwachtten eerder dat populatiebrede dragerschapsscreening leidt tot discriminatie (3,6) en minder acceptatie (3,9).



Figuur 4.2 Mening over stellingen over verwachte voor- en nadelen van populatiebrede dragerschapsscreening (gemiddelde scores, spreiding 1-5)

4.4. Ervaringen en attitudes ten aanzien van dragerschapsscreening van zorgverleners

In online focusgroepen, interviews en een stakeholdersbijeenkomst, met een voorafgaande vragenlijst, bevroegen we verschillende zorgverleners, waaronder huisartsen, verloskundigen, fertiliteitsartsen, klinisch genetici, gynaecologen, kinderartsen en jeugdartsen, naar hun ervaringen en attitudes ten aanzien van dragerschapsscreening.

Ervaringen met dragerschapsonderzoek

Van de deelnemende eerstelijns zorgverleners was er beperkte bekendheid en ervaring met dragerschapsonderzoek. Geen van de eerstelijns zorgverleners wist van de richtlijn voor dragerschapsscreening bij hoogrisicogroepen. Enkele huisartsen hadden de brede

dragerschapsscreening aangeboden in het kader van de pilotstudie in het UMCG; zij hadden positieve ervaringen met het aanbod. Onder kinderartsen, fertiliteitsartsen en gynaecologen die werden bevestigd waren ervaringen met dragerschapsonderzoek ook beperkt en ging het voornamelijk om een aanbod aan hoogrisicogroepen. Slechts een deel had gehoord van de initiatieven voor populatiebrede dragerschapsscreening.

Attitudes ten aanzien van verschillende kenmerken van dragerschapsscreening

In de vragenlijst voorafgaand aan de stakeholdersbijeenkomst werd de stakeholders gevraagd naar hun mening over de wenselijkheid van de verschillende kenmerken van dragerschapsscreening (zie Bijlage 1). De vragenlijst werd ingevuld door 26 stakeholders (waaronder zorgverleners). Zie Kader 4.1 voor een specificatie van de kenmerken.

Attitudes ten aanzien van dragerschapsscreening

Geen van de bevestigde zorgverleners vond het wenselijk dat er helemaal geen dragerschapsscreening zou worden aangeboden in Nederland. De helft van de stakeholders liet weten een programmatisch populatiebreed aanbod in beginsel wenselijk te vinden. Deze stakeholders onderstreepten dat het huidige aanbod maar een deel van de mensen bereikt voor wie het beoogde doel (verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden) belangrijk kan zijn. Andere professionals, met name huisartsen, vonden een populatiebreed (programmatisch) aanbod minder wenselijk; zij stelden de vraag of een dergelijk aanbod wel in een reële behoefte voorziet: krijgen mensen hiermee geen keuzes opgedrongen die ze zelf liever niet hadden willen maken? Ook vroegen zij zich af of de screening niet ook negatieve effecten kan hebben (bijvoorbeeld op het psychisch welbevinden van gevonden dragerparen, of op de maatschappelijke positie van mensen met aandoeningen of een beperking) en of de balans tussen voor- en nadelen dan wel gunstig is. Sommige professionals zagen het ook als een ontwikkeling die niet gestopt kan worden, alhoewel sommigen dat niet per definitie positief vonden. De wenselijkheid van programmatische populatiebrede dragerschapsscreening werd door professionals veelal gekoppeld aan het voorkomen (frequentie) van de aandoeningen waarop gescreend wordt in de populatie en daarmee de impact van een dergelijk aanbod; voor sommigen werd dit gezien als hoog, door anderen werd dit juist als laag bestempeld.

Een groot deel van de professionals die werden bevestigd achtten een opportunistisch populatiebreed aanbod (ten opzichte van een programmatisch aanbod) onwenselijk, vanwege de ongelijkheid die daarmee zou ontstaan tussen paren met een gelijke *a priori* kans om dragerpaar te zijn.

Kader 4.1 Attitudes van stakeholders t.a.v. kenmerken van dragerschapsscreening

Stakeholders werd gevraagd aan te geven in hoeverre zij de volgende kenmerken voor een aanbod van dragerschapsscreening wenselijk vonden.

Groen = Minstens $\frac{2}{3}$ van de stakeholders vindt dit (heel) wenselijk

Blauw = Minstens $\frac{2}{3}$ van de stakeholder vindt niet wenselijk/niet onwenselijk

Rood = Minstens $\frac{2}{3}$ van de stakeholders vindt dit (heel) onwenselijk

Doelgroepen

- (1) Mensen met een recessief erfelijke aandoening in de familie
- (2) Mensen die op basis van etnische en/of geografische afkomst een hogere kans hebben op dragerschap (hoogrisicogroep)
- (3) Mensen die een relatie hebben met een familielid (bijv. neef-nicht) (hoogrisicogroep)
- (4) Individuen in de vruchtbare leeftijd
- (5) Paren met een kinderwens
- (6) Paren met vruchtbaarheidsproblemen die in aanmerking komen voor medisch geassisteerde voortplanting (bijvoorbeeld IVF)
- (7) Zwangeren
- (8) Middelbare scholieren
- (9) Pasgeborenen

Manieren van benadering

- (1) Alleen op (eigen) verzoek
- (2) Ongevraagd (bijv. tijdens bezoek aan arts)
- (3) Ongevraagd als systematisch aanbod aan de bevolking (of een deel daarvan)

Settings

- (1) Als onderdeel van preconceptiezorg (bijv. preconceptiespreekuur)
- (2) In de spreekkamer (opportunistisch aanbod)
- (3) Als landelijk screeningsprogramma

Timing van het aanbod

- (1) Voorafgaand aan de zwangerschap (preconceptioneel)
- (2) Voorafgaand aan een huwelijk/relatie (premaritaal)
- (3) Tijdens de zwangerschap (prenataal)
- (4) Bij de geboorte (postnataal)

Aanbieders

- (1) huisarts
- (2) verloskundige
- (3) gynaecoloog
- (4) fertiliteitsarts
- (5) klinisch geneticus (erfelijkheidsarts)
- (6) GGD medewerker/arts
- (7) jeugdgezondheidszorgarts
- (8) De overheid (zoals bij landelijke screenings)
- (9) Commerciële private bedrijven/klinieken/via Internet

Kosten

- (1) Volledig vergoed door zorgverzekeraar
- (2) Deels bijdragen met eigen betaling
- (3) Gefinancierd door overheid
- (4) Volledig zelf betalen

Doel van dragerschapsscreening

Professionals vonden dat het doel van een populatiebreed aanbod moet zijn: wensouderparen die dat willen, in staat stellen uit te vinden of ze mogelijk dragerpaar zijn van een ernstige recessieve aandoening en hen in dat geval reproductieve keuzemogelijkheden te bieden. Zij krijgen daarmee de mogelijkheid leed te voorkomen, zowel voor de kinderen die ze zouden kunnen krijgen als voor zichzelf en hun gezin. Ook huisartsen en verloskundigen zagen het vergroten van de reproductieve autonomie als doel van een populatiebreed aanbod. Maar naast 'autonomie' noemden zij ook een preventiedoelstelling: het voorkomen van ernstig leed als een door het aanbieden van dergelijke screening te bereiken uitkomst. Fertiliteitsartsen zagen dat als het belangrijkste doel van het aanbieden van dragerschapsscreening. De spanning tussen die beide doelen (autonomie en preventie; zie hoofdstuk 2) werd niet gethematiseerd. Wel gaven sommige huisartsen en verloskundigen aan het voorkomen van leed een ingewikkelde doelstelling te vinden, omdat ze dachten dat voor sommige paren bepaald leed dragelijk kan zijn terwijl dat voor andere paren niet zo kan worden ervaren. Een doelstelling die ook genoemd werd was het verbeteren van gelijke toegang tot screening, namelijk in vergelijking tot screening die alleen aan hoogrisicogroepen wordt aangeboden. Het verlagen van kosten voor de gezondheidszorg werd duidelijk niet ondersteunt als doelstelling van populatiebrede programmatische dragerschapsscreening.

Verwachte voor- en nadelen

Potentiële aanbieders van dragerschapsscreening, waaronder huisartsen, verloskundigen en fertiliteitsartsen alsmede de verschillende stakeholders die deelnamen aan de stakeholdersbijeenkomst verwachtten vergelijkbare mogelijke maatschappelijke gevolgen van een populatiebreed programmatisch aanbod, waaronder een mogelijke druk op ouders om een gezond kind te krijgen (het streven naar een 'perfect kind') door een aanbod van dit soort tests; druk op paren om deel te nemen aan dragerschapsscreening; een mogelijk glijdende schaal waarbij op steeds mildere aandoeningen wordt getest; de mogelijk psychologische impact van het krijgen van een aanbod en/of deelname aan screening; stigmatisatie van (ouders van) mensen met een aandoening waarop gescreend wordt en mensen die niet gekozen hebben voor deelname aan screening; en zorgen over ongelijke toegang tot testen door de kosten en beperkt begrip van de informatie door laaggeletterdheid.

Met betrekking tot het waarborgen van gelijke toegang vonden de meeste zorgverleners dat de kosten voor paren idealiter gedeeltelijk of in zijn geheel vergoed moeten worden. Verloskundigen refereerden aan hun ervaringen met de niet-invasieve prenatale test (NIPT), waarbij ze soms zien dat paren afzien van de NIPT vanwege het bedrag dat paren hiervoor moeten betalen. Sommigen vonden dat in geval van populatiebrede dragerschapsscreening het vergoed zou moeten zijn voor hoogrisicogroepen, maar dat paren met een niet-verhoogd risico het (deels) zelf moeten betalen.

Voorwaarden van dragerschapsscreening

Zorgverleners vonden dat de aanvaardbaarheid van een screeningsaanbod afhangt van het maatschappelijk draagvlak en de precieze invulling van het aanbod. In dit verband werden verschillende relevante aspecten werden genoemd, waaronder:

1. De kwaliteit van informatie en counseling: daarvan hangt af of het doel (verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden) in de praktijk wordt bereikt, maar ook of onnodige zorgen over de eigen gezondheid bij dragerparen kunnen worden voorkomen;
2. De samenstelling van het testpanel: daarvan hangt af hoe duidelijk gevonden dragerparen kunnen worden geïnformeerd over de implicaties voor de gezondheid van een kind met de aandoening in kwestie en hoe goed zij tot een besluit kunnen komen;
3. De kwaliteit van de zorg voor kinderen met aangeboren afwijkingen: mede daarvan hangt af of paren met kinderwens zich onder druk gezet kunnen voelen om op het screeningsaanbod in te gaan;
4. De beschikbaarheid van adequate pre- en posttest counseling en van vervolgopties voor dragerparen van alle in de screening betrokken aandoeningen, waaronder de optie van PGT;
5. De toegankelijkheid van het aanbod zonder financiële of andere barrières voor mensen uit alle lagen van de bevolking.

Timing van het aanbod

Professionals vonden dat dragerschapsscreening idealiter preconceptioneel wordt aangeboden, omdat er dan een groter aantal keuzemogelijkheden voor bewezen dragerparen is en er ruimere bedenktijd is om reproductieve keuzes te maken. Dit zou ook passen bij preconceptiezorg, waar op dit moment weinig gebruik van wordt gemaakt en hetgeen niet altijd vergoede zorg betreft. De meeste professionals die we bevroegen vonden echter dat het naast preconceptioneel, ook prenataal (in het eerste trimester) moet worden aangeboden, omdat het anders tot ongelijke toegang kan leiden gezien ongeplande zwangerschappen.

Beoogde rollen en verantwoordelijkheden

Waar de meeste verloskundigen zichzelf wel als mogelijke aanbieders van populatiebrede dragerschapsscreening beschouwden, zagen de meeste huisartsen alsmede fertilitateitsartsen dit niet zo. Deze professionals noemden barrières gerelateerd aan gebrek aan kennis, vaardigheden en met name een gebrek aan tijd. Daarnaast zagen huisartsen dit meer als 'preventie', hetgeen hun inziens niet tot hun takenpakket zou behoren. Huisartsen die ervaring hadden met een aanbod van dragerschapsscreening leken positiever over een populatiebreed programmatisch aanbod door de huisarts. Uit de pilotstudie naar populatiebrede dragerschapsscreening aangeboden door huisartsen in Groningen bleek dat het goed mogelijk is om getrainde huisartsen die dit willen dragerschapsscreening aan te laten bieden (127). Alle bevroegde huisartsen vonden dat ze in elk geval een taak hadden om paren te informeren over deze mogelijkheid, waarna ze dan konden doorverwijzen voor counseling. Als mogelijke andere aanbieder werd de GGD genoemd. Scholing en vergoeding voor geïnvesteerde tijd werden beschouwd als vereisten voor implementatie van het aanbod.

5. Ethische aspecten van dragerschapsscreening in verschillende scenario's

Samenvatting

- Géén dragerschapsscreening. Voor dit scenario heeft noch de stakeholderbevraging, noch de ethische analyse goede argumenten opgeleverd.
- Aanbod aan hoogrisicogroepen. Mogelijke voordelen van dit scenario zijn dat het aanbod zich richt op degenen die er het meeste bij te winnen hebben en dat het gaat om een beperkt aantal voor de meeste deelnemers tot op zekere hoogte herkenbare aandoeningen. Het huidige aanbod aan hoogrisicogroepen is een vorm van opportunistische screening. Dat is onrechtvaardig: alleen degenen die zich om welke andere reden dan ook bij een zorgverlener melden, worden bereikt, naast de minderheid die zelf al op de hoogte is en zich laat verwijzen. Zeker bij een eventueel programmatisch aanbod veronderstelt screening van hoogrisicogroepen de correcte identificatie van relevante etniciteit. Dat is in een toenemend multiculturele samenleving een steeds grotere uitdaging (nog afgezien van de morele gevoeligheid van het thema).
- Populatiebrede dragerschapsscreening. Nu het mogelijk is om met één test te screenen op dragerschap van alle recessieve aandoeningen in de categorie 'ernstig, vroeg in het leven en niet goed behandelbaar' tegelijk, rijst de vraag of beperking tot screening van hoogrisicogroepen, en dus ook: beperking tot in die groepen meer frequent voorkomende aandoeningen, per saldo tot de beste balans van voor- en nadelen leidt. Of een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening verantwoord kan zijn, hangt ervan af of de autonomiedoelstelling in de praktijk kan worden bereikt, of de voordelen voor de betrokkenen opwegen tegen de bij screening altijd ook aanwezige nadelen, en of het aanbod in overeenstemming is met vereisten van rechtvaardigheid. De beide eerste voorwaarden zouden in *proefprojecten* kunnen worden onderzocht.
- Als reproductieve screening als een voor de hele samenleving belangrijke voorziening wordt beschouwd, dan is ongelijke toegang op basis van kennis en inkomen een rechtvaardigheidsprobleem.

In het onderzoek zijn aan stakeholders verschillende mogelijke scenario's voorgelegd (zie Bijlage 1). In grote lijnen gaat het om drie scenario's: a) geen dragerschapsscreening, b) screening van hoogrisicogroepen en c) (varianten van) populatiebrede dragerschapsscreening. We bespreken die hier achtereenvolgens in het licht van het ethische kader (hoofdstuk 2) en de uitkomsten van het empirische deel van dit onderzoek.

5.1. Géén dragerschapsscreening

In dit ‘nul-scenario’ is dragerschapsonderzoek uitsluitend beschikbaar voor paren met een individuele aanleiding zoals een eerder kind met een recessieve aandoening, of bewezen dragerschap van een autosomaal recessieve ziekte bij de partner. Ook zou in dit scenario ruimte zijn voor cascade-onderzoek, dat wil zeggen dragerschapsonderzoek bij directe bloedverwanten van een indexpersoon vanuit de klinische genetica. Maar van screening, in welke vorm dan ook, is in dit scenario geen sprake. De keuze voor dit scenario zou neerkomen op het intrekken van de Richtlijn PDO (opportunistisch aanbod aan paren in hoogrisicogroepen). Het zou ook betekenen dat de Universitaire Medische Centra die nu een brede dragerschapstest aanbieden aan geïnteresseerde paren, daarmee stoppen.

De reden voor het voorleggen van dit ‘nul-scenario’ aan de stakeholders was hen uit te nodigen eventuele categorische bezwaren naar voren te brengen: door hen als doorslaggevend geachte argumenten om van iedere vorm van dragerschapsscreening af te zien. Daarbij zou het kunnen gaan om zorgen over negatieve gevolgen van kennis over dragerschap voor het psychologisch welbevinden van in de screening betrokken personen (zie hoofdstuk 3), uit de literatuur bekende algemene bezwaren (zie hoofdstuk 4), of mogelijke andere, in de literatuur nog niet eerder geïdentificeerde argumenten tegen dragerschapsscreening.

Inderdaad werden zorgen over ‘medicalisering’ (in de zin dat ‘mensen een keuze wordt opgedrongen die zij mogelijk helemaal niet zouden willen maken’) en over een mogelijke ondermijning van de maatschappelijke positie van mensen met aandoeningen of handicaps door verschillende deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst naar voren gebracht. Maar dat gebeurde in de context van de bespreking van de mogelijke voor- en nadelen van een eventueel programmatisch aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening en niet ter onderbouwing van een stap terug naar ‘geen enkele dragerschapsscreening’. Dat laatste werd door geen van de deelnemers bepleit. We leiden daaruit af dat die zorgen (althans volgens de deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst) niet moeten worden gezien als categorische bezwaren tegen iedere vorm van dragerschapsscreening, maar als moreel relevante aandachtspunten bij de vormgeving van het screeningsaanbod.

Vanuit ethisch perspectief is dat een goed verdedigbare stellingname. Blijkens het verrichte empirische onderzoek zijn nadelige effecten op het psychologisch welzijn van in de screening betrokken personen (zoals ongerustheid of een verminderd vertrouwen in de eigen gezondheid) gering, en over het algemeen van voorbijgaande aard. Over de in de literatuur besproken zorgen over mogelijke nadelige maatschappelijke effecten is weinig evidentie beschikbaar. Voor zover het gaat om empirisch toetsbare bezwaren, worden die door de beschikbare evidentie weersproken (zoals het ontbreken van een reële behoefte in de doelgroep) of vinden daarin weinig steun (zoals zorgen over stigmatisering van in de screening betrokken groepen of personen). Al met al is de conclusie uit het empirische onderzoek niet dat vanwege ernstige nadelige gevolgen (ofwel voor in de screening betrokken personen, ofwel voor de samenleving als geheel) van dragerschapsscreening moet worden afgezien, maar wel dat het optreden van mogelijke negatieve gevolgen afhankelijk is van context en voorwaarden en dat daar bij de vormgeving van een specifiek aanbod dus terdege op moet worden gelet.

Zijn de argumenten tegen iedere vorm van dragerschapsscreening dus niet sterk, dat geldt wel voor het algemene argument ten gunste van zulke screening. De aandoeningen waar het om gaat zijn vaak ernstig en komen voor de meeste ouders onverwacht. Door het testaanbod te beperken tot paren met een individuele aanleiding, zoals een recessieve aandoening in de familie, krijgt slechts een klein deel van de bevolking de mogelijkheid zich te laten informeren over mogelijk ‘dragerpaarschap’ en gebruik te maken van de handelingsopties waar ze in dat geval voor kunnen kiezen om een kind zonder de aandoening in kwestie te krijgen, of in ieder geval te voorkomen dat ze een kind krijgen met die aandoening. Als het mogelijk maken van zulke reproductieve keuzes belangrijk genoeg is voor het aanbieden van prenatale screening op aandoeningen als downsyndroom, is moeilijk in te zien waarom dat niet ook zou gelden voor screening op dragerschap van ernstige recessieve aandoeningen. De tegenwerping dat die laatste daar te zeldzaam voor zijn, snijdt geen hout. In de eerste plaats geldt dat niet voor de hoog-risicogroepen in het huidige aanbod. Maar het geldt ook niet voor eventuele populatiebrede dragerschapsscreening met panels van vele tientallen tot honderden ernstige aandoeningen tegelijk (4).

5.2. Aanbod aan hoogrisicogroepen

Een vaak (ook tijdens de stakeholdersbijeenkomst) genoemd voordeel van screening van hoogrisicogroepen is dat het aanbod zich richt op degenen die er, vanwege hun groter dan gemiddelde kans op een kind met een recessieve aandoening, het meeste bij te winnen hebben. Dat zou (voor personen in de doelgroep) een gunstiger balans tussen voor- en nadelen kunnen betekenen dan bij populatiebrede screening. Een mogelijk voordeel zou ook kunnen zijn dat het gaat om een beperkt aantal voor de meeste deelnemers niet geheel onbekende aandoeningen. In het in de richtlijn PDO beschreven aanbod aan door etniciteit of geografische herkomst bepaalde hoogrisicogroepen is dat in meer- of mindere mate het geval. Dat is een verschil met de algemene bevolking: informatie en counseling hoeven niet bij nul te beginnen, maar kunnen tot op zekere hoogte aansluiten bij wat al in de doelgroep bekend is over de aard van de aandoeningen waar het om gaat en de impact daarvan op het leven van kinderen en gezinnen. Omdat de counseling daarbij kan aansluiten, bevordert dit de kans op een geïnformeerde, weloverwogen besluitvorming. Bekendheid met aard en ernst van de aandoeningen in kwestie is met name groot in genetisch geïsoleerde gemeenschappen, waar screeningsprogramma’s vaak sterk door de gemeenschap gedragen en soms ook ‘vanuit die gemeenschap (‘bottom-up) geïnitieerd zijn. Het lijkt te verdedigen dat dat niet alleen voor de kans op een succesvolle implementatie (128), maar ook voor de balans tussen voor- en nadelen een gunstige factor is (48).

Dat ligt anders bij de groep met een hoogrisico op Hb-pathieën waar paren meestal wel bekend zijn met de aandoeningen in kwestie (zij het niet altijd van dichtbij), maar waar gevoelens van schaamte maken dat van een gunstige voedingsbodem voor het screeningsaanbod toch vaak geen sprake is. Ook bij consanguïne paren ontbreekt een duidelijk aanknopingspunt voor de screening. De groter dan gemiddelde kans op dragerschap betreft in hun geval immers een breed scala aan vaak zeer zeldzame en voor het paar zelf bijna altijd onbekende recessieve aandoeningen. Vandaar dat voor deze groep (conform de Richtlijn PDO) een op whole exome sequencing gebaseerde test wordt gebruikt, met een brede range aan mogelijke uitkomsten.

Een recente publicatie laat zien dat daarmee een zeer hoog percentage (28%) nieuwe dragerparen wordt gevonden (129). Hoewel dit voor het overgrote deel ernstige en niet of minder goed behandelbare aandoeningen van de kinderleeftijd betreft, betekent deze aanpak dat soms ook ‘dragerpaarschap’ gevonden wordt van aandoeningen buiten die categorie: minder ernstige ziekten, ziekten die goed behandelbaar zijn, of ziekten die pas later in het leven verschijnselen geven. Met het gebruik van filters kan dit probleem worden verkleind, maar niet geheel uitgesloten. Of en hoe paren in deze groep het beste kunnen worden voorbereid op en begeleid bij dergelijke mogelijk lastig te hanteren uitkomsten, ook in relatie tot het eerder genoemde doel van de screening, is voorwerp van lopend onderzoek. De uitkomsten daarvan zijn mede van belang voor de zorgvuldige afbakening van het testpanel in een eventueel aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening aan alle paren met kinderwens.

Voor de balans tussen voor- en nadelen voor personen in de doelgroep, moet ook worden gekeken naar mogelijk specifieke nadelen van een op hoogrisicogroepen gericht aanbod. Een belangrijk aandachtspunt in dat verband is het in de internationale literatuur besproken risico op ‘stigmatisering’ (zie hoofdstuk 4). Daarmee is bedoeld dat de leden van een groep vanwege een specifiek kenmerk (in dit geval: genetisch risico) door de rest van de samenleving als afwijkend gezien worden en mogelijk ook discriminerend worden behandeld vanwege dat ‘stigma’.³¹ Er zijn voorbeelden uit de geschiedenis waaruit blijkt dat dit risico niet denkbeeldig is (zie hoofdstuk 4). De kans daarop lijkt echter kleiner naarmate de bevolking en de doelgroep beter geïnformeerd zijn over wat het betekent een drager van een recessieve aandoening te zijn. Eerder Nederlands onderzoek laat zien dat bezorgdheid hierover in de relevante hoogrisicogroepen in ons land geen rol van betekenis speelt (zie hoofdstuk 4). Dat neemt niet weg dat het uitvragen van etniciteit en consanguiniteit door zorgverleners een beladen onderwerp kan zijn. In het proefschrift van Suze Jans wordt gerapporteerd dat sommige verloskundigen bang zijn dat hun cliënten zich door het stellen van de etniciteitsvraag gestigmatiseerd of gediscrimineerd zouden voelen en dat dit de hulpverleningsrelatie zou kunnen schaden (131). Dit wordt in de Richtlijn PDO als een belangrijk aandachtspunt gezien, niet zozeer als probleem van het aanbod als zodanig, maar omdat het de implementatie daarvan zou kunnen belemmeren.

Het in de Richtlijn PDO beschreven aanbod betreft een vorm van ‘opportunistische’ screening: paren uit hoogrisicogroepen die zich (om welke andere reden dan ook) melden bij een zorgverlener, worden over de mogelijkheid van PDO geïnformeerd en kunnen zich desgewenst laten testen. De richtlijn formuleert de voorwaarden waaronder sprake kan zijn van een gunstige balans tussen voor- en nadelen van een dergelijk aanbod voor degenen aan wie het gedaan wordt. Er is echter geen sprake van een screeningsprogramma waarmee wordt getracht om alle paren die tot een hoogrisicogroep behoren en een mogelijke kinderwens hebben, systematisch met een screeningsaanbod te benaderen. Die beperking was een pragmatische keuze, rekening houdend met wat op het moment haalbaar was. Maar omdat je met

³¹ Stigmatisering kan ook betrekking hebben op sociale isolatie binnen de eigen groep, bijvoorbeeld wanneer bij premaritale screening gevonden dragerschap gevolgen kan hebben voor iemands huwelijkskansen (130). Zoals eerder opgemerkt speelt ‘schaamte’ over de aandoening een rol bij paren met een hoogrisico op Hb-pathieën.

opportunistische screening al bij voorbaat maar een deel van de doelgroep bereikt, rijst een rechtvaardigheidsprobleem, zoals in de richtlijn trouwens ook wordt opgemerkt. Degenen die zich toevallig melden bij een zorgverlener (die alert genoeg is om de richtlijn toe te passen) krijgen het aanbod, maar alle andere paren in dezelfde hoogrisicogroepen niet. Dat is in strijd met het principe van ‘formele rechtvaardigheid’: mensen die zich in een in relevant opzicht gelijke situatie bevinden, hebben in beginsel recht op gelijke behandeling (zie hoofdstuk 2). Dit lijkt te betekenen dat als een aanbod van dragerschapsscreening aan hoog-risicogroepen proportioneel is, het idealiter in de vorm van een programmatisch screeningsprogramma aan alle paren in de desbetreffende groepen moet worden aangeboden, uiteraard met inachtneming van de andere aan screening te stellen voorwaarden.

Dat klinkt eenvoudiger dan het is. Niet alleen vanwege de praktische uitdagingen van zo’n screeningsprogramma, maar ook omdat onvermijdelijk nieuwe discussie zal ontstaan over afbakenings-, definitie- en rechtvaardigheidskwesties. In een toenemend multiculturele samenleving is het correct identificeren van relevante etniciteit een bekend probleem, nog afgezien van de morele gevoeligheid van dit thema (118, 132). Dat is al een uitdaging voor het opportunistische aanbod in de recente richtlijn, laat staan als het zou gaan om een eventueel programmatisch aanbod waarmee wordt getracht alle paren in de relevante hoogrisicogroepen systematisch te benaderen. Bovendien: wat is precies een hoogrisicogroep? In de Richtlijn PDO is gekozen voor een pragmatische definitie in termen van een ten opzichte van het gemiddelde risico in de huidige Nederlandse populatie hogere kans een drager of dragerpaar te zijn van een of meer recessieve aandoeningen. De bevolkingsgroep met een relatief hoog risico op dragerschap van cystic fibrosis (het grootste deel van de bevolking) valt daarbuiten. Het is een legitieme vraag of dat niet óók als een hoogrisicogroep moet worden gezien. Bij een eventueel programmatisch aanbod van dragerschapsscreening aan (uitsluitend) hoogrisicogroepen wordt de afbakening van de precieze doelgroep nog een lastige knoop.

Ten slotte moet worden bedacht dat veel kinderen met recessieve aandoeningen geboren wordt bij paren die niet tot een hoogrisicogroep voor die specifieke aandoeningen behoren. Nu het mogelijk is om met één test te screenen op dragerschap van alle recessieve aandoeningen in de categorie ‘ernstig, vroeg in het leven en niet goed behandelbaar’ tegelijk, rijst de vraag of beperking tot screening van hoogrisicogroepen, en dus ook: beperking tot in die groepen meer frequent voorkomende aandoeningen, per saldo tot de beste balans van voor- en nadelen leidt. Weliswaar hebben paren met een hoger dan gemiddeld *a priori* risico het meest bij de screening te winnen, maar daar staat tegenover dat de meeste paren voor wie dragerschapsscreening zinvolle handelingsopties kan opleveren, met screening van louter hoogrisicogroepen niet worden bereikt. Dat betreft overigens ook paren in hoogrisicogroepen, namelijk voor zover het gaat om dragerschap van andere recessieve aandoeningen dan die waarop hun hoogrisico-status betrekking heeft.

Voor zover de deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst zich uitspraken ten gunste van screening van hoogrisicogroepen, ging het niet zozeer om een vergelijking met het scenario van populatiebrede dragerschapsscreening, als wel met dat van helemaal geen dragerschapsscreening.

5.3. Populatiebrede dragerschapsscreening

Een belangrijk deel van de deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst liet weten in beginsel positief te staan tegenover een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening aan alle paren met kinderwens. Zij wezen erop dat het huidige aanbod maar een deel van de paren bereikt voor wie het beoogde doel (verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden) belangrijk kan zijn. Sommigen maakten de vergelijking met de bestaande prenatale screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen. De recessieve aandoeningen waarop dragerschapsscreening is gericht, zijn zeker zo ernstig als downsyndroom. En hoewel de meeste van die aandoeningen in de algemene populatie afzonderlijk veel zeldzamer zijn, ligt dat anders als wordt gekeken naar de optelsom ervan. Volgens een recente publicatie hebben Europese paren een kans van 0,8-1% om een dragerpaar van een ernstige autosomaal recessieve aandoening te zijn (4), waarbij onder 'ernst' wordt verstaan: een aandoening waarvan geldt dat de meeste paren gebruik zouden willen maken van keuzemogelijkheden ter voorkoming van de geboorte van een kind met die aandoening (35). Dragerparen hebben in elke zwangerschap een kans van 1 op 4 om een kind met de aandoening in kwestie te krijgen. Ieder paar in de algemene populatie heeft dus een kans van 1 op 400/500 op een kind met een ernstige recessieve aandoening. Die kans is vergelijkbaar met de gemiddelde kans van zwangere vrouwen op een kind met downsyndroom (5, 133). Nu het mogelijk is geworden om met één test op al die aandoeningen te screenen, is de vergelijking met de bestaande prenatale screening een sterk argument om het scenario van populatiebrede dragerschapsscreening op zijn minst te overwegen. Het voordeel daarvan is in ieder geval evident: aanzienlijk meer wensouderparen dan nu het geval is, krijgen de mogelijkheid om zich tijdig te laten informeren over hun reproductieve risico en desgewenst gebruik te maken van (deels aan de zwangerschap voorafgaande) reproductieve keuzemogelijkheden om daarmee de geboorte van een kind met een ernstige aandoening te voorkomen.

Behalve naar dat voordeel moet echter ook naar de mogelijke nadelen worden gekeken. Bij de stakeholdersbijeenkomst werden dezelfde mogelijke zorgen en bezwaren genoemd als besproken in de empirische hoofdstukken van dit rapport. Benadrukt werd dat de gerapporteerde, over het geheel genomen geruststellende, evidentie ten aanzien van de psychologische impact van dragerschapsscreening (zie hoofdstuk 3) nog vrijwel uitsluitend is gebaseerd op onderzoek in hoogrisicogroepen. Hoe een populatiebreed aanbod in dit opzicht uit zal pakken is nog een open vraag. Ook kwamen zorgen over mogelijke negatieve maatschappelijke gevolgen aan de orde (zie hoofdstuk 4), bijvoorbeeld wat betreft de positie van mensen met de aandoeningen en handicaps waarop de screening is gericht. Een meer dan eens genoemd aandachtspunt betreft de inmiddels opgebouwde expertise ten aanzien van de begeleiding van kinderen met de desbetreffende ernstige aandoeningen. Het lijkt onvermijdelijk dat de beschikbaarheid daarvan onder druk kan komen te staan als er straks nog minder kinderen met die aandoeningen geboren worden. Dat geldt ook voor de aandacht en financieringsmogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek naar therapieën voor die aandoeningen.

Ook meer speculatieve zorgen werden genoemd: zal eventuele populatiebrede dragerschapsscreening wel of niet bijdragen tot een klimaat waarin hun bestaan wordt gezien

als een belasting voor de samenleving die te voorkomen was geweest? Zullen ondanks alle mooie woorden over ‘autonomie’, paren met kinderwens niet in toenemende mate onder druk komen te staan om toch vooral van het screeningsaanbod gebruik te maken en in geval van ‘dragerpaarschap’ de ‘juiste’ keuzes te maken? De meeste deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst beschouwden dergelijke zorgen niet zozeer als redenen om scenario's van populatiebrede dragerschapsscreening fundamenteel ter discussie te stellen, maar als serieus te nemen aandachtspunten die betrokken moeten worden bij het formuleren van de voorwaarden (zie hieronder) waaronder zo'n populatiebreed aanbod verantwoord zou kunnen worden gedaan.

Als een afzonderlijk scenario is de deelnemers van de stakeholdersbijeenkomst de mogelijkheid voorgelegd van een *uitsluitend prenataal* aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening. Mogelijke redenen om dat te overwegen zouden kunnen zijn: de betere bereikbaarheid van de doelgroep en het voorkomen van ‘medicalisering’ van de kinderwens. Dit scenario vond echter geen steun. De deelnemers onderschreven de stelling (zie hoofdstuk 2) dat een preconceptioneel aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening de voorkeur verdient, vanwege de ruimere bedenktijd voor degenen aan wie dit aanbod wordt gedaan en de grotere range aan handelingsopties voor dragerparen. Wel vonden zij dat prenatale dragerschapsscreening beschikbaar moest zijn voor paren die niet eerder met het screeningsaanbod werden bereikt, of die dat aanbod eerder hadden afgewezen. Hieronder gaan we er steeds vanuit dat met ‘populatiebrede dragerschapsscreening’ een aanbod wordt bedoeld dat in beide settings (preconceptioneel en prenataal) wordt gedaan, maar met als primaire inzet degenen te bereiken die nog niet zwanger zijn.

Voorwaarden

Zoals door verschillende deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst werd gesuggereerd (en ook in de literatuur is voorgesteld (56)), zou in de vorm van een proefproject (of meerdere proefprojecten in verschillende contexten) kunnen worden onderzocht of en hoe in de Nederlandse praktijk aan de voorwaarden voor een verantwoord aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening kan worden voldaan. Mede in het licht van het eerder geschetste ethische kader (zie hoofdstuk 2) kunnen die voorwaarden worden samengevat in drie vragen die we hieronder achtereenvolgens zullen bespreken. 1. Wordt het doel van de screening in de praktijk bereikt? 2. Wegen de voordelen van het aanbod op tegen de bij screening altijd ook aanwezige nadelen, zowel voor de doelgroep als voor de samenleving als geheel? 3. Hoe kan een eventueel aanbod voldoen aan vereisten van rechtvaardigheid?

1. Wordt het doel van de screening in de praktijk bereikt?

Een eventueel aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening aan paren met kinderwens moet zo worden ingericht dat het eerder genoemde doel van dergelijke screening (wensouders in staat stellen tot autonome besluitvorming over door hen als zinvol ervaren reproductieve handelingsopties; zie hoofdstuk 2) in de praktijk daadwerkelijk wordt bereikt. Dat vraagt om nadrukkelijk niet-directieve (dat wil zeggen: niet in een bepaalde richting sturende) pre-test informatie en counseling, iets waarmee Nederlandse zorgverleners in de context van prenatale screening al lange tijd ervaring hebben. De zorgvuldige counselingspraktijk die (mede onder druk van de noodzakelijke Wbo-vergunning) voor de prenatale screening is opgebouwd, kan voor eventuele populatie dragerschapsscreening als model worden gebruikt. Een aandachtspunt daarbij is wel dat professionals in de context van preconceptie dragerschapsscreening eerder geneigd lijken een expliciete preventiedoelstelling (het voorkomen van de geboorte van kinderen met ernstige aandoeningen) te onderschrijven (zie Hoofdstuk 4.5), wat met het uitgangspunt van een niet-directief aanbod op gespannen voet kan staan. Bij eventuele inbedding van deze screening in een algemener preconceptieconsult moet worden voorkomen dat deelname aan de screening in hetzelfde rijtje van preventieve vanzelfsprekendheden komt te staan als: stoppen met roken en alcohol, gezond eten en foliumzuur slikken (7). De eis van niet-directiviteit geldt niet alleen voor het screeningsaanbod en de pre-test counseling, maar ook voor de post-test counseling van dragerparen bij de keuze om wel of niet van bepaalde handelingsopties gebruik te maken. Zij het met de aantekening dat het ter sprake brengen van het perspectief van ouderlijke verantwoordelijkheid bij de counseling van dragerparen niet zonder meer haaks staat op het uitgangspunt van respect voor de autonome keuzes van wensouders (zie hoofdstuk 2).

Bij populatiebrede dragerschapsscreening zal de geïnformeerde besluitvorming over deelname onvermijdelijk het karakter hebben van ‘generic consent’ (zie hoofdstuk 2), waarbij de paren in kwestie in ieder geval zijn geïnformeerd over het spectrum aan mogelijke aandoeningen waarvan de test kan uitwijzen dat zij een dragerpaar zijn. Hoe groter de variatie binnen dat spectrum, hoe lastiger dat mogelijk zal zijn. Nader onderzoek moet uitwijzen of die zorg terecht is. Mogelijke problemen met de haalbaarheid van geïnformeerde besluitvorming kunnen worden voorkomen of beperkt met een testpanel dat ertoe leidt dat zo goed als alle positieve testuitkomsten ernstige en niet goed behandelbare aandoeningen betreffen. De aard van de keuzes waar dragerparen voor komen te staan, komt dan immers steeds op hetzelfde neer: het wel of niet gebruik maken van beschikbare handelingsopties om het krijgen van een kind met een dergelijke aandoening te voorkomen. Het in Hoofdstuk 3 genoemde Groningse onderzoek naar de haalbaarheid en de psychologische impact van populatiebrede dragerschapsscreening was op zo’n in termen van keuze-implicaties uniform testpanel gebaseerd. De uitkomsten van dat onderzoek lieten zien dat bij de deelnemers sprake was van een daadwerkelijk geïnformeerde keuze (127). In zoverre lijkt het doel van de screening in de praktijk te kunnen worden bereikt, al zal nader onderzoek nodig zijn naar de dynamiek van de besluitvorming over reproductieve opties door dragerparen.

Zelfs als het gaat om een test op tientallen of honderden recessieve aandoeningen tegelijk, heeft screening met zo’n uniform panel een smallere scope dan de eerdergenoemde, bij

consanguïne paren gebruikte, whole exome benadering (129). Daarmee kunnen méér ernstige aandoeningen gevonden worden (die echter in de algemene populatie uiterst zeldzaam zijn), maar met als prijs een breed spectrum aan mogelijke aandoeningen. Nader onderzoek naar de impact van de screening bij consanguïne paren kan inzicht geven in de gevolgen van zo'n breed-spectrum test voor de dynamiek van de besluitvorming en de betekenis daarvan voor de haalbaarheid van het screeningsdoel.

Over de impact op de dynamiek van de besluitvorming van verbreding met geslachtsgebonden aandoeningen zijn nog geen onderzoeksgegevens beschikbaar. Een mogelijke zorg is dat verwarring kan ontstaan over de voor screening op dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen juist zo belangrijke boodschap dat dragers niet bang hoeven zijn voor hun eigen gezondheid.

Wil het doel van de screening in de praktijk kunnen worden bereikt, dan zullen de reproductieve keuzemogelijkheden die bij de pre-test informatie zijn besproken, voor dragerparen ook daadwerkelijk beschikbaar moeten zijn. Tijdens de stakeholdersbijeenkomst werd in dat verband met name de capaciteit van PGT een aandachtspunt genoemd. Voor een deel van de paren zal ook de verdere ontwikkeling van niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) als veilig en vroeg in de zwangerschap toepasbaar alternatief voor vlokentest en vruchtwaterpunctie, een belangrijke aanvullende handelingsoptie scheppen die de keuze tussen PGT en prenatale diagnostiek mede kan beïnvloeden.

2. Wegen de voordelen op tegen de nadelen?

Voor zover daar onderzoek naar is gedaan, lijkt het aangeboden krijgen van populatiebrede dragerschapsscreening en het deelnemen daaraan niet in belangrijke mate te leiden tot nadelige psychologische gevolgen, zoals spijt, beslissingsambivalentie of onzekerheid (Hoofdstuk 3). Maar meer onderzoek is nodig, ook naar de gevolgen voor degenen die niet op het aanbod ingaan, naar de mogelijke psychologische impact van de bevinding een dragerpaar te zijn en naar de ervaren belasting bij de keuze tussen reproductieve handelingsopties. Daarnaast is in een algemene populatie nog niet of nauwelijks onderzoek gedaan. Zo werd tijdens de stakeholdersbijeenkomst opgemerkt dat dragerparen die kiezen voor 'gewoon' zwanger worden en prenatale diagnostiek in drie van de vier gevallen te horen krijgen dat de pathogene variant bij de foetus niet is aangetroffen. Een deel van hen krijgt ook in opeenvolgende zwangerschappen nooit een kind met de desbetreffende ziekte, maar wordt wel keer op keer in een staat van alarm gebracht. De vraag werd gesteld wat dat voor het welzijn van die ouders en die gezinnen betekent.

Dat nadeel doet zich uiteraard niet uitsluitend voor bij populatiebrede dragerschapsscreening (maar ook bij een aanbod aan hoogrisicogroepen en bij cascade-onderzoek), maar nu zou een veel groter deel van de bevolking er mee te maken krijgen. De impact van dergelijke effecten, ook in verhouding tot het door de deelnemers ervaren voordeel van de screening, kunnen alleen in de praktijk worden onderzocht en beoordeeld. Het gaat daarbij niet uitsluitend om paren die al zwanger zijn. Overigens kan de zojuist genoemde NIPD als aanvullende handelingsoptie voor dragerparen het genoemde nadeel mogelijk helpen verkleinen. Daarmee kan immers langs

niet-invasieve weg en al vroeger in de zwangerschap duidelijkheid worden verkregen over de vraag of het kind de aandoening wel of niet zal hebben.

De kans op psychologisch nadelige gevolgen voor individuele dragers van autosomaal recessieve aandoeningen, zoals een mogelijk onterecht verminderd vertrouwen in de eigen gezondheid, of mogelijke problemen bij de partnerkeuze, lijkt aanzienlijk te kunnen worden verminderd als bij screening op dergelijke aandoeningen uitsluitend parenuitslagen (wel of geen dragerpaar) worden gegenereerd, zoals ook voorgesteld in de Richtlijn PDO voor hoogrisicogroepen. Uit het doel van de screening: mogelijk maken van zinvolle reproductieve keuzeopties, volgt niet dat het nodig zou zijn om individuele uitslagen aan de partners in niet-dragerparen paren te verschaffen (51). Mogelijke redenen om daar wel voor te pleiten (de gerede kans dat de afzonderlijke partners in de toekomst nieuwe relaties aangaan en het missen van de gelegenheid om middels een cascade-test familieleden op dragerschap te onderzoeken) verliezen hun kracht in het scenario waarin alle paren met kinderwens dragerschapsscreening krijgen aangeboden. Voor zover dragerschapsscreening ook geslachtsgebonden recessief erfelijke aandoeningen betreft, is de individuele uitslag betreffende de vrouw uiteraard cruciaal, ook al gezien de mogelijke betekenis daarvan voor haar eigen gezondheidsvooruitzichten.

Overigens lijkt de kans op psychologisch nadelige gevolgen van dragerschapsscreening mede samen te hangen met de mate van genetische ‘geletterdheid’ in de samenleving, iets waar het aanbod van dragerschapsscreening overigens ook zelf aan kan bijdragen, zoals de ervaring in hoogrisicogroepen laat zien. Naarmate het besef dat wij allen ‘fellow mutants’ zijn voldoende doordringt in de samenleving als geheel, zal kennis over dragerschap van een autosomaal recessieve aandoening waarschijnlijk vooral als nuttige informatie voor aanstaande ouders worden gezien en niet ook als een bedreiging voor degenen die door de screening als drager worden aangewezen. Bij de eventuele introductie van populatiebrede dragerschapsscreening zal de behoefte aan publieksinformatie en -educatie (met speciale aandacht voor groepen met een mogelijk grotere kennisachterstand) dan ook een belangrijk aandachtspunt moeten zijn.

Bij de balans tussen voor- en nadelen moet ook naar maatschappelijke impact worden gekeken. Zoals gezegd zijn de zorgen over ondermijning van de maatschappelijke positie van mensen met aandoeningen of handicaps, of over de ruimte die er straks nog zal zijn voor paren met kinderwens om van reproductieve screening af te zien, vooral speculatief. In de al decennia bestaande praktijk van de prenatale screening op foetale afwijkingen is voor deze aspecten altijd veel aandacht geweest. Er zijn geen concrete aanwijzingen dat de screening tot een minder inclusief maatschappelijk klimaat heeft geleid of dat de keuzevrijheid van zwangere vrouwen weinig meer zou voorstellen. Er is geen reden om te denken dat dit met de eventuele invoering van populatiebrede dragerschapsscreening zal veranderen, al blijft er reden op dit punt de vinger aan de pols te houden. Het is van belang dat de betrokken beroepsgroepen nadrukkelijk uitdragen dat het zoveel mogelijk voorkomen van de geboorte van kinderen met ernstige aandoeningen niet het doel van het screeningsaanbod is. Van de overheid mag worden verwacht dat de maatschappelijke positie van mensen die leven met ziekten of handicaps in alle opzichten wordt beschermd en dat voor hen de zorg beschikbaar is die ze nodig hebben.

Als het daaraan ontbreekt, is ook de autonome reproductieve keuze voor paren met kinderwens een wassen neus.

3. Voldoet het aanbod aan vereisten van rechtvaardigheid?

Belangrijke barrières voor deelname aan populatiebrede dragerschapsscreening zijn gebrek aan kennis bij een belangrijk deel van de doelgroep en relatief hoge kosten (zie hoofdstuk 4). De combinatie van die twee betekent dat veel paren die het aanbod mogelijk als zinvol zouden ervaren, er niet mee worden bereikt, en dat voor zover dat wél het geval is, ze de screening niet kunnen betalen. Het gevolg is ongelijke toegang. Het meer geïnformeerde en meer gefortuneerde deel van de bevolking heeft de mogelijkheid gebruik te maken van het inmiddels bestaande aanbod van dragerschapsonderzoek door commerciële of niet-commerciële partijen aan degenen die daar, tegen eigen betaling, gebruik van willen maken. Voor anderen is deze route onbekend, of onbereikbaar. Dat zou geen probleem hoeven zijn als dragerschapsscreening, zoals door sommigen wordt gezegd, een luxevoorziening is, of als het aanbod de betrokkenen per saldo geen voordeel te bieden heeft. Maar dat valt moeilijk vol te houden tenzij men hetzelfde zou willen zeggen van het bestaande programmatische en voor alle zwangeren deels vergoede aanbod van prenatale screening op foetale afwijkingen. Ook hier gaat het om een screeningsaanbod dat is gericht op het mogelijk maken van reproductieve keuzes met betrekking tot de kans op het krijgen van een kind met een ernstige aandoening. Zoals gezegd zijn ernst en kans in beide contexten vergelijkbaar. Als reproductieve screening gericht op het verschaffen van reproductieve keuzemogelijkheden van deze aard als een voor iedereen met voortplantingsplannen (en dus voor de hele samenleving) belangrijke voorziening moet worden beschouwd, dan komt het laten voortbestaan van ongelijke toegang op basis van kennis en inkomen neer op een vorm van ongelijke behandeling. En dat is een probleem van (formeel) rechtvaardigheid.

Een simpele oplossing daarvoor is er niet meteen, omdat meer geld voor reproductieve screening nu eenmaal moet concurreren met andere belangrijke bestemmingen van de beschikbare collectieve en publieke middelen. Ook dat zijn rechtvaardigheidsoverwegingen (distributieve rechtvaardigheid) en die wijzen niet vanzelfsprekend in de richting van het financieren en vergoeden van deze nieuwe vorm van reproductieve screening. Toch is de financiële ruimte daarvoor misschien groter dan als alleen naar de kosten van eventuele populatiebrede dragerschapsscreening wordt gekeken. Het invoeren daarvan zal, net als het geval is bij prenatale screening, immers ook leiden tot besparing op de kosten van de gezondheidszorg. Als gevolg van de screening zullen naar verwachting aanzienlijk minder kinderen geboren worden die dure zorg nodig hebben. Dat is niet het doel van de screening, maar wel een te verwachten gevolg, dat als zodanig mag worden verdisconteerd bij de beoordeling van de vraag hoeveel we als samenleving over hebben voor belangrijke voorzieningen op het gebied van de reproductieve screening (zie hoofdstuk 2).

Proefprojecten

Zoals in de literatuur, maar ook door deelnemers aan de stakeholdersbijeenkomst is voorgesteld, zou de vraag of een verantwoord aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening in de praktijk mogelijk is, in één of meer proefprojecten verder kunnen

worden onderzocht. Behalve om nader onderzoek naar de psychologische effecten van de screening zelf (waarnaar al op beperkte schaal onderzoek is gedaan), zou het in zo'n proefproject ook moeten gaan om de impact op gevonden dragerparen en de dynamiek van de besluitvorming over voor hen beschikbare handelingsopties. Een belangrijke onderzoeksvraag is of het doel van de screening in de praktijk wordt gehaald: worden paren daadwerkelijk in staat gesteld tot het maken van autonome reproductieve keuzes? Mogelijke maatschappelijke gevolgen op langere termijn kunnen in zo'n pilot uiteraard niet worden onderzocht. Wel kunnen de voorwaarden voor het zo klein mogelijk maken van ongewenste effecten op basis van de uitkomsten worden gepreciseerd en aangescherpt. Het relevante perspectief moet dat van de gehele screeningsketen zijn, waarin deze eventuele nieuwe screening op verantwoorde wijze moet worden ingepast (zie hoofdstuk 6).

Bij zo'n proefproject kan het gaan om een proefscreening in de algemene bevolking, zoals op dit moment gebeurt in Australië, maar wellicht ook om proeven in specifieke settings, waarin paren met kinderwens gemakkelijker te benaderen zijn. Hier valt om te beginnen te denken aan een 'opportunistisch' aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening aan paren die gebruik maken van medisch geassisteerde voortplanting. Hun *a priori* kans op een kind met een recessieve aandoening is niet anders dan die in de algemene bevolking, behalve wanneer het gaat om paren uit de eerder genoemde hoogrisicogroepen, of om paren die vanwege dragerschap van een recessieve aandoening in aanmerking komen voor PGT. Omdat in deze setting paren nadrukkelijk bezig zijn met hun kinderwens, is aannemelijk dat de actuele behoefte relatief groot is. Bovendien zoeken deze paren al medische hulp bij het verwezenlijken van die wens. Aversie tegen 'medicalisering' van de voortplanting zal bij hen waarschijnlijk geen grote rol spelen. Het is daarom niet onaannemelijk dat bij een proefproject in deze context, de deelnamegraad relatief hoog zal zijn. Dat is belangrijk, omdat het dan mogelijk zal zijn binnen een relatief kort tijdsbestek voldoende dragerparen in het onderzoek te betrekken, wat nodig is om ook de post-test effecten te kunnen beoordelen.

Men zou ook kunnen denken aan een opportunistisch aanbod aan paren in de reproductieve leeftijd die (om welke reden dan ook) naar de klinische genetica zijn verwezen. Daarbij kan het gaan om cascade-onderzoek dat gedaan wordt bij de naaste familieleden van paren die een kind met een ernstige recessieve aandoening hebben gekregen, of om het zogenoemde genetisch 'trio-onderzoek' van ouders en kind dat gedaan wordt om de oorzaak van een fysieke en/of verstandelijke beperking bij dat kind te achterhalen.

5.4. Populatiebrede dragerschapsscreening in de voortplantingsgeneeskunde

Omdat (los van het idee van een eventueel proefproject) er binnen de internationale beroepsgroep van de voortplantingsgeneeskunde al sinds enige tijd gesproken wordt over de wenselijkheid van een dergelijk aanbod, en omdat sommige (commerciële) centra in het buitenland al begonnen zijn populatiebrede dragerschapsscreening aan al hun patiënten aan te bieden, is dit in de stakeholdersbijeenkomst als een afzonderlijk scenario aan de deelnemers voorgelegd. De deelnemers wezen dit scenario unaniem van de hand. Niet vanwege specifieke bezwaren tegen een aanbod aan juist deze groep (fertiliteitspatiënten), maar omdat het als onrechtvaardig werd gezien om populatiebrede dragerschapsscreening alleen aan te bieden aan paren die medische hulp bij voortplanting nodig hebben als dat niet ook beschikbaar is voor alle andere paren met hetzelfde *a priori* risico. In dezelfde lijn stelt ook de ethiekcommissie van de European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) in een recent document dat een selectief aanbod van dragerschapsscreening in de voortplantingsgeneeskunde slechts gerechtvaardigd is als deel van een leertraject gericht op de mogelijke toekomstige implementatie van populatiebrede dragerschapsscreening in de algemene bevolking (55).

Schuurmans heeft kwalitatief onderzoek gedaan naar opvattingen over en ervaringen met populatiebrede dragerschapsscreening van patiënten en professionals in de Britse IVF-praktijk (51). Dit betrof een aanbod gebaseerd op hetzelfde panel van 70 ernstige recessieve aandoeningen dat ook is gebruikt in het eerdere Groningse onderzoek in de algemene populatie. Net als in dat eerdere onderzoek kregen de deelnemers een ‘parenuitslag’, zonder informatie over de dragerschapstatus van de afzonderlijke partners. Beide groepen (patiënten en professionals) stonden in beginsel positief tegenover populatiebrede dragerschapsscreening in deze setting en de uitkomsten lijken te bevestigen dat zo’n aanbod, met pre-test informatie en counseling door daarvoor getrainde professionals in de voortplantingsgeneeskunde, haalbaar zou kunnen zijn.

Net als in het eerdere Groningse onderzoek noemden de deelnemers een gevoel van verantwoordelijkheid jegens het toekomstige kind een belangrijke reden om op het aanbod in te gaan. In deze specifieke context (fertiliteitspatiënten) werd soms een spanning gevoeld tussen aan de ene kant een sterke focus op de hoop om met medische hulp toch nog een kind te kunnen krijgen, en aan de andere kant de door de screening geschapen mogelijkheid om daarbij dan wel rekening te houden met de kans dat dat kind ook niet gezond zou kunnen zijn, en eventueel maatregelen te nemen om dat te voorkomen. Ook voor de professionals betekende dat een verandering van perspectief, waar ze niet bij voorbaat afwijzend tegenover stonden, maar waar hun praktijk tot nu toe niet op ingericht was. Zij maakten zich zorgen dat sommige in deze context toch al kwetsbare patiënten zich gedwongen zouden voelen om gebruik te maken van een testaanbod dat voor hen ook negatief zou kunnen uitpakken, namelijk als ze door tijdverlies of in een PGT-procedure hun misschien wel laatste kans op een genetisch eigen kind zouden verspelen. Ook de kosten van de test waren een probleem, zeker gelet op het feit dat die de in het Verenigd Koninkrijk vaak ook zelf te betalen IVF-behandeling nog weer duurder (en dus voor een deel van de bevolking nog onbereikbaar) zou maken.

Het opportunistische karakter van het screeningsaanbod (alleen in de voortplantingsgeneeskunde en niet aan de bevolking als geheel) werd door de zorgverleners in dit onderzoek niet als een bezwaar gezien; eerder was het een kans om hun patiënten een mogelijkheid te bieden die voor anderen niet is weggelegd. Sommige patiënten die het aanbod afwezen lieten weten dat ze hun pogingen om een kind krijgen liefst ‘zo normaal mogelijk’ wilden laten zijn.

In de context van dit ZonMw project is een klein attitudeonderzoek (interviewstudie) gehouden onder Nederlandse professionals in de IVF- en PGT-praktijk (zie Bijlage 1.2.2). Men vond de voortplantingsgeneeskunde een logische plek voor een eventueel aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening, aangezien het gaat om patiënten die al medische hulp zoeken voor een actieve kinderwens. Ook zou zo’n aanbod kunnen passen bij de verantwoordelijkheid van professionals in de voortplantingsgeneeskunde om mensen niet zomaar aan een kind te helpen, maar liefst aan een gezond kind. Toch namen de meeste respondenten een afwachtende houding in, deels omdat ze de meerwaarde van populatiebrede dragerschapsscreening voor hun patiënten betwijfelden en deels omdat ze vonden dat ze daar onvoldoende capaciteit en expertise voor hadden. De meesten zagen zichzelf geen actieve rol spelen in het uitrollen van het hier bedoelde scenario, al zouden sommigen wel aan een proef willen meedoen.

In het hierboven genoemde document van de ethiekcommissie van de European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) wordt nader ingegaan op de vraag naar de bijzondere verantwoordelijkheid van professionals in deze setting (56). Het gaat om een dubbele verantwoordelijkheid: ze moeten het paar dat hun hulp nodig heeft om een kind te kunnen krijgen zo goed mogelijk helpen, maar ze moeten daarbij ook rekening houden met het welzijn van het kind van wiens bestaan zij door handelen mede de oorzaak zijn. Wat betekent dat voor een eventueel aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening in deze setting? Volgt uit die dubbele verantwoordelijkheid dat professionals in de voortplantingsgeneeskunde van hun patiënten mogen verlangen dat zij gebruik maken van dat aanbod om daarmee de kans op een gezond kind zo groot mogelijk te maken? Dat zou haaks staan op de eerder genoemde autonomiedoelstelling. Maar het zou, gelet op de *a priori* kleine kans dat het paar een dragerpaar van een recessieve aandoening is, ook disproportioneel zijn. Volgens eerdere ESHRE standpunten en andere autoriteiten zoals in Nederland de NVOG moeten de betrokken professionals van hulp bij voorplanting afzien wanneer er naar verwachting een grote kans is op een kind met een dusdanig verminderde levenskwaliteit dat van een ‘redelijk welzijn’ geen sprake kan zijn (zie ook hoofdstuk 2) (54,55). Van een ‘grote kans’ op een dergelijke uitkomst is hier zeker geen sprake. Maar wat als het paar besluit van het screeningsaanbod gebruik te maken en een dragerpaar blijkt te zijn van een ernstige recessieve aandoening? Er is dan in elke zwangerschap een kans van 1 op 4 op een kind met een ernstige aandoeningen. Afhankelijk van de mate van ernst kan dat betekenen dat de professionals mag worden verwacht dat ze hun verdere hulp bij het tot stand brengen van een kind afhankelijk maken van de bereidheid van het paar om gebruik te maken van handelingsopties om die uitkomst te voorkomen, zoals PGT of prenatale diagnostiek. Volgens ESHRE moet het dan gaan om aandoeningen die “de mogelijke levensplannen van het toekomstige individu sterk beperken en naar verwachting een zeer grote impact hebben op zijn of haar kwaliteit van leven” (zie hoofdstuk 2).

Wijzend op de nog onzekere proportionaliteit van populatiebrede dragerschapsscreening concludeert ESHRE dat een aanbod daarvan vooralsnog alleen in de vorm van een pilot te overwegen zou zijn.

6. Ethische aspecten van dragerschapsscreening in de reproductieve screeningsketen

Samenvatting

- Behalve waar het gaat om het ‘opportunistische’ aanbod van preconceptie dragerschapsonderzoek aan hoogrisicogroepen, is van screening voorafgaand aan de zwangerschap op dit moment geen sprake. Eventuele invoering van (populatiebrede) preconceptie dragerschapsscreening zou dat veranderen. Een algemeen bezwaar daartegen is dat het zou neerkomen op een verdere ‘medicalisering’ van de voortplanting. Vanuit het perspectief van het verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden is het aanbieden daarvan in de reproductieve leeftijd eerder een logische dan een problematische stap.
- Enerzijds kan het feit dat paren al voor de zwangerschap benaderd worden een aanknopingspunt verschaffen om hen tijdig en zonder tijdsdruk over het hele traject van achtereenvolgende screeningsmomenten rond de zwangerschap te informeren. Anderzijds betekent de invoering van een geheel nieuwe vorm van programmatische screening een extra belasting voor alle betrokken partijen die in het geheel van de keten zal moeten worden opgevangen. Daarbij valt te denken aan de uitdagingen voor de informatie en de counseling, maar ook aan de optelsom van kosten en de barrière die dat voor een deel van de doelgroep kan betekenen.
- Het zou in theorie mogelijk zijn om bij populatiebrede dragerschapsscreening ook te kijken naar dragerschap van goed behandelbare aandoeningen die om die reden in de hielprikscreening zijn opgenomen. Dat is zeker zinvol als het gaat om aandoeningen waarbij vroege behandeling (in de eerste levensdagen) essentieel is en de uitslag van de hielprik soms te laat komt. Dat betekent dan wel dat de informatie en de counseling complexer wordt, omdat een deel van het preconceptie aanbod dan een ten opzichte van de rest afwijkend doel krijgt (gezondheidswinst door tijdige behandeling). Overigens zou de introductie van populatiebrede dragerschapsscreening betekenen dat er minder aanleiding is voor het pleidooi om pasgeborenen ook te screenen op ernstige niet-behandelbare aandoeningen.

Voor zover er op dit moment in ons land zoiets bestaat als een ‘reproductieve screeningsketen’, gaat het in engere zin om screening op verschillende momenten in de zwangerschap. In het eerste trimester betreft dat de screening op Infectieziekten en Erytrocyten-immunisatie (PSIE) en de screening op trisomie 21, 18 en 13 (down-, edwards- en patausyndroom). De PSIE is gericht op een gezonde uitkomst van de zwangerschap voor moeder en kind, de screening op chromosoomafwijkingen wordt aangeboden vanuit een autonomiedoelstelling (zie hoofdstuk 2). Dat laatste geldt ook voor de echoscreening op structurele afwijkingen rond twintig weken (structureel echoscopisch onderzoek, SEO), al heeft die test tevens een belangrijke functie als

zorginstrument. Mogelijk komt daar binnenkort de 13-weeken echo bij (een pilot start op 1 september 2021).

Het belang van een ‘ketenbenadering’ van reproductieve screening is dat fragmentarisering door onvoldoende op elkaar afgestemde screeningsactiviteiten wordt voorkomen en dat hiaten in het aanbod zichtbaar worden. Zo is één van de argumenten voor invoering van een 13-weeken echo het wegvallen van de ‘nekplooiemeting’ die een onderdeel vormde van de inmiddels grotendeels door de NIPT vervangen ‘combinatietest’. Een ketenbenadering biedt zicht op mogelijke ongewenste effecten van stapeling van screeningsactiviteiten, in termen van psychologische belasting, de mogelijke optelsom van zelf te dragen kosten en eventuele verwarring bij de doelgroep over het ‘wat’ en ‘waarom’ van de verschillende onderdelen van het screeningsaanbod. Een voorbeeld van dat laatste is het misverstand dat je je de eigen kosten van de screening op downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen kunt besparen aangezien die bij de echo later in de zwangerschap toch wel aan het licht zullen komen. Een ketenbenadering onderstreept het belang van samenhangende en tijdige (lieft ook al vóór de zwangerschap te verstrekken) informatie over het hele traject en de onderdelen daarvan. De voors en tegens van eventuele invoering van (populatiebrede) dragerschapsscreening moeten niet alleen op zichzelf, maar ook vanuit dat ketenperspectief worden beoordeeld.

6.1. De kindervens als begin van de reproductieve screeningsketen

Behalve waar het gaat om het ‘opportunistische’ aanbod van preconceptie dragerschapsonderzoek aan hoogrisicogroepen, is van screening voorafgaand aan de zwangerschap op dit moment geen sprake. Eventuele invoering van (populatiebrede) preconceptie dragerschapsscreening zou dat veranderen en daarmee de keten ‘naar voren’ verlengen. De vraag naar de ethische implicaties daarvan heeft twee kanten. Het gaat niet alleen om mogelijke nadelen of bezwaren van reproductieve screening in de periode van de kindervens, maar ook om de vraag of er wellicht juist goede redenen zijn om die stap zetten. We beginnen met het eerste.

Medicalisering van de kindervens?

Zoals besproken in de literatuurreview (hoofdstuk 4) wordt als algemeen bezwaar tegen preconceptie dragerschapsscreening ingebracht dat het zou neerkomen op een nieuwe vorm van ‘medicalisering’ (134). Nadat de ouderdom, de overgang, de zwangerschap etc. steeds verder onder het beslag van medische bemoeienis is gebracht, gaat hetzelfde nu gebeuren met de kindervens, zo luidt de kritiek. ‘Medicalisering’ is behalve een feitelijke ook een evaluerende term: wat klinkt als een loutere constatering (‘niemand kan meer onbekommerd zwanger worden’) is meteen ook een veroordeling. De impliciete boodschap is dat die ontwikkeling ongewenst is. De vraag is waarom precies. Het antwoord: ‘omdat het medicalisering is!’ maakt retorisch handig gebruik van dat dubbele karakter van de term, maar geeft daarmee geen argument. Voor een zinvolle analyse van de medicaliseringskritiek moeten we op zoek gaan naar de specifieke bezwaren of zorgen die eraan ten grondslag liggen (135). In verband met dragerschapsscreening gaat het dan met name om de stelling dat paren met

kinderwens iets krijgen opgedrongen (al om te beginnen risico-informatie) waar zij zelf geen behoefte aan hebben.³² De vraag is hoe dit bezwaar moet worden beoordeeld.

Zoals blijkt uit het in hoofdstuk 4 besproken onderzoek, staat een aanzienlijk deel van de paren met kindwens (na over die mogelijkheid geïnformeerd te zijn) in beginsel positief tegenover de mogelijkheid en het aanbod van dragerschapsscreening. Dat betreft niet alleen paren in specifieke hoogrisicogroepen, maar ook in de algemene bevolking. Dat de daadwerkelijke deelname beperkt is, is niet vreemd: paren in de reproductieve leeftijd zijn over het algemeen niet bewust met hun kindwens bezig, en omdat de geboorte van een kind met een recessieve aandoening vaak onverwacht komt, is het risicobewustzijn (behalve in genetisch-geïsoleerde gemeenschappen met een hoge ziektefrequentie) laag. Een belangrijke bevinding (zie hoofdstuk 4) is dat het in de doelgroep juist op dat punt aan relevante kennis ontbreekt en ook dat de hoge kosten een barrière vormen. Al met al is het te kort door de bocht om te beweren dat er in de doelgroep geen behoefte bestaat aan een aanbod van dragerschapsscreening. Dat het voor een belangrijk deel om een latente behoefte gaat en dat er allerlei belemmeringen zijn die aan een meer actieve behoefte in de weg staan, geldt ook voor andere vormen van screening. Screening wordt immers juist aangeboden vanwege een verondersteld nut voor de leden van de doelgroep dat zij zelf in de meeste gevallen nog niet hadden onderkend en ook niet zelf kunnen verkrijgen.

Maar misschien gaat het in het medicaliseringsbezwaar niet zozeer om empirische claim over de subjectieve behoefte aan dragerschapsscreening bij paren met kindwens, als wel om een normatieve claim over de onwenselijkheid van een aanbod dat onvermijdelijk een aanzienlijke impact zal hebben op de manier waarop komende generaties met hun kindwens omgaan en waarop ze zichzelf ervaren als toekomstige ouders. Aan die impact zal geen van hen kunnen ontkomen, al was het maar als gevolg van het voorgelegd krijgen van informatie over risico's en handelingsopties. Ook voor wie de screening vervolgens afwijst, verandert er daarmee iets. Al vóór ze zwanger zijn, moeten paren nadenken over hun (gezamenlijke) reproductieve risico en over de vraag wat het voor hen zou betekenen een ernstig ziek of gehandicapt kind te krijgen. Dat dit een onvermijdelijk effect is van reproductieve screening, is zeker waar. Zoals prenatale screening de beleving van de zwangerschap veranderd heeft, zo zal dragerschapsscreening de beleving van de kindwens veranderen. En het is ongetwijfeld zo dat velen dat ook als een verlies zullen ervaren. Maar de redenering dat dragerschapsscreening aanstaande ouders iets opdringt dat indruist tegen hun werkelijke behoeften, ziet alleen dat verlies en wil bij voorbaat niet weten van de mogelijkheid dat het aanbod, deels door dezelfde paren die dat verlies betreuren, ook als zinvol ervaren kan worden, juist met het oog op hun rol als aanstaande ouders. Bovendien moet worden bedacht dat als 'medicalisering van de kindwens' een geldig argument is tegen preconceptie dragerschapsscreening, hetzelfde bezwaar zou moeten gelden voor het bestaande preconceptieadvies aan toekomstige ouders, waarin het onder meer gaat om stoppen met roken, geen alcohol gebruiken, starten met

³² Dit bezwaar kwam onder meer naar voren in een onderzoek naar de opvatting van professionals over mogelijke populatiebrede dragerschapsscreening: 'As respondents had the impression that most people do not [seem] to recognise carrier screening as responding to an urgent problem, many of them were cautious and reserved about introducing EUCS (12).

foliumzuur, het bespreken van eventuele chronische ziekten en medicatiegebruik met de behandelaar, en waarin ook eventuele genetische risico's worden verkend.³³ De in termen van gezondheidsrisico's 'onbekommerde' kinderwens is in zoverre al passé en de vraag is of dat per saldo zo erg is.

Ten slotte gaat het medicaliseringsbezwaar tegen reproductieve screening vaak hand in hand met zorgen over ongewenste maatschappelijke ontwikkelingen, met name de vraag of mensen met aandoeningen of handicaps straks nog wel als gelijkwaardige medeburgers worden gezien of eerder als een last voor de samenleving die te voorkomen was geweest, en daarmee samenhangend de zorg dat we ons bevinden op een 'hellend vlak' naar een toekomst waarin ouders alleen nog genoeg zullen nemen met in alle opzichten 'perfecte kinderen' (wat dat ook precies mag betekenen) (zie Hoofdstuk 4.1). Deze zorgen zijn niet nieuw, ze behoren tot het standaardrepertoire van de kritiek op prenatale screening. In die context zijn ze ook enigszins sleets geworden: er zijn geen aanwijzingen dat de al decennia bestaande praktijk van die screening de samenleving in de gevreesde richting heeft beïnvloed. De vraag is of dat anders wordt als reproductieve screening niet meer beperkt blijft tot een aanbod in de zwangerschap. Mogelijke zorgen daarover lijken vooral speculatief. Ze geven aanleiding om nadrukkelijk afstand te houden van suggesties dat preconceptie dragerschapsscreening ook best een preventiedoelstelling zou kunnen hebben (zie hoofdstuk 2) en om op beleidsniveau te blijven bewaken dat mensen met aandoeningen of handicaps de hulp krijgen die ze nodig hebben om zo veel als mogelijk is in de samenleving te participeren. Maar een overtuigende problematisering van een screeningsaanbod in de periode van de kinderwens valt er niet aan te ontlennen.

Zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden: het begint bij de kinderwens

Vanuit het perspectief van de eerder besproken 'autonomiedoelstelling' is het aanbieden van reproductieve screening in de periode van de kinderwens eerder een logische dan een problematische stap. Er is geen fundamenteel argument te bedenken waarom het verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden beperkt zou moeten blijven tot paren die al zwanger zijn, of tot de specifieke foetale afwijkingen waarop de huidige screening primair is gericht. Screening op dragerschap van aandoeningen die in ernst zeker niet onderdoen voor chromosoomafwijkingen zoals downsyndroom of structurele afwijkingen zoals spina bifida, past zonder meer binnen die doelstelling, wanneer uiteraard ook overigens aan de voorwaarden voor een verantwoord screeningsaanbod wordt voldaan. Als dat zo is, zou het bij dragerschapsscreening idealiter om een aan de zwangerschap voorafgaand aanbod moeten gaan (met een prenatale back-up voor degenen die het aanbod pas tijdens de zwangerschap heeft bereikt of er eerder geen gebruik van hebben gemaakt). In het licht van de autonomiedoelstelling is een screeningsaanbod dat leidt tot een bredere range aan handelingsopties immers te verkiezen boven aan aanbod dat dragerparen uitsluitend de keuze

³³ www.zwangerwijzer.nl

biedt om wel of niet gebruik te maken van prenatale diagnostiek en eventuele afbreking van de zwangerschap.³⁴

Ketenbenadering

De eerder genoemde ‘ketenbenadering’ vereist vervolgens dat de bij de eventuele introductie van dragerschapsscreening goed wordt gekeken naar de impact op en samenhang met het geheel van reproductieve screeningsmomenten. Enerzijds kan het feit dat paren al voor de zwangerschap benaderd worden een aanknopingspunt verschaffen om hen tijdig en zonder tijdsdruk over het hele traject van achtereenvolgende screeningsmomenten te informeren. Anderzijds betekent de invoeging van een geheel nieuwe screening die voor een deel van de doelgroep aan de zwangerschap vooraf zal gaan, maar voor een ander deel ook niet, onvermijdelijk een extra belasting voor alle betrokken partijen die in het geheel van de keten zal moeten worden opgevangen. Daarbij valt met name te denken aan de uitdagingen voor de informatie en de counseling, zodanig dat de paren in kwestie niet in verwarring raken over aard, doel en mogelijke keuze-implicaties van de verschillende onderdelen van de in hele keten aangeboden vormen van screening. Een ander ‘optelsom’-aspect zijn de kosten van nog weer een test (inclusief ‘eigen bijdragen’) en de barrière die dat voor een deel van de doelgroep kan betekenen. Een belangrijke vraag vanuit het ketenperspectief is ook waar het back-up aanbod van dragerschapsscreening aan paren die al zwanger zijn precies moet worden ingepast. Vanwege het doel van het aanbod ligt het meer voor de hand om dat te combineren met de NIPT (screening op foetale chromosoomafwijkingen) dan met de eveneens in het eerste trimester aangeboden PSIE (screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie). Overigens is het niet onwaarschijnlijk dat het in de toekomst een realistisch scenario wordt om met de aan alle zwangeren aangeboden NIPT behalve op chromosoomafwijkingen ook op monogene aandoeningen te testen. Dat zou een beter alternatief kunnen zijn voor prenatale dragerschapsscreening, niet alleen omdat de keten daarmee minder complex wordt, maar ook omdat in dat geval ook *de novo* varianten van de aandoeningen in kwestie aan het licht zullen komen, die via de route van dragerschapsscreening worden gemist. Ten opzichte van *preconceptie* dragerschapsscreening blijft echter het moreel relevante nadeel dat screening in de zwangerschap te laat komt voor handelingsopties anders dan de in moreel en emotioneel opzicht meest problematische keuze, die tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap, in het geval waarin duidelijk is dat het kind straks een ernstige aandoening zal hebben.

6.2. Relatie met de hielprikscreening van pasgeborenen

De mogelijke introductie van (populatiebrede) dragerschapsscreening komt niet alleen neer op het ‘naar voren’ verlengen van de reproductieve screeningsketen, maar geeft ook aanleiding tot een verbreding van het perspectief, zodanig dat vanuit een ketenbenadering ook kan worden gekeken naar de samenhang met de neonatale screening: de zogenoemde hielprikscreening waarmee pasgeborenen worden getest op ernstige maar behandelbare

³⁴ Bij een eventuele preventiedoelstelling is dat minder vanzelfsprekend. Het hangt er dan vanaf welke benadering de facto en tegen de minste kosten leidt tot de grootste reductie van het aantal kinderen dat met de aandoeningen in kwestie geboren wordt.

ziektes. Het gaat dan in de bedoelde keten niet meer alleen om reproductieve screening, maar om ‘screening rond zwangerschap en geboorte’.³⁵

Neonatale screening als bron van informatie over dragerschap bij wensouders

Doel van de neonatale screening is gezondheidswinst voor pasgeborenen door tijdige behandeling of preventieve maatregelen. Omdat in deze screening vooral wordt getest op erfelijke aandoeningen met een recessief overervingspatroon, betekent het vinden van een aangedaan kind voor de ouders ook dat ze weten een dragerpaar te zijn, en dus dat ze bij een volgende zwangerschap een kans van 1 op 4 hebben om opnieuw een kind met de desbetreffende aandoening te krijgen. Voor ouders die hun gezin nog niet als compleet beschouwen, is dat uiteraard relevante reproductieve informatie. Mede vanwege deze implicatie wordt soms aangedrongen op uitbreiding van de bestaande neonatale screening: als pasgeborenen behalve op behandelbare ook op niet- (of niet goed) behandelbare aandoeningen worden getest, zou dat volgens pleitbezorgers niet alleen zinvolle informatie kunnen opleveren voor optimale zorg voor kinderen met dergelijke aandoeningen, maar - omdat het gaat om zeldzame aandoeningen waarvoor een diagnose vaak pas laat wordt gesteld - ouders bovendien in staat stellen te voorkomen dat ze in een volgende zwangerschap nog een kind krijgen met dezelfde aandoening. In zijn recente advies over “Screenen op niet-behandelbare aandoeningen vroeg in het leven” onderstreept de Gezondheidsraad het belang van dergelijke reproductieve informatie, maar merkt op dat wachten tot er een kind met zo’n aandoening geboren wordt, niet de beste benadering is om ouders die informatie te verschaffen. Eventuele screening gericht op dergelijke informatie zou al vóór de geboorte (prenataal) en idealiter voorafgaand aan de (eerste) zwangerschap van het paar moeten plaatsvinden (11). Dus liefst helemaal aan het begin van de keten van screening rond zwangerschap en geboorte, en niet pas aan het eind, wanneer het kind al geboren is en reproductieve informatie alleen nog van nut kan zijn voor een eventuele volgende zwangerschap. In de ketenbenadering die de Gezondheidsraad hier volgt, moet screening van pasgeborenen niet als een verkapt vorm van dragerschapsonderzoek bij de ouders worden ingezet; dragerschapsonderzoek bij paren met kinderwens is een betere manier om in die behoefte te voorzien.

Screening op dragerschap van in de hielprik opgenomen aandoeningen?

In theorie zou het mogelijk zijn om bij dragerschapsscreening ook te kijken naar dragerschap van de aandoeningen in de hielprikscreening. Juist omdat het bij de hielprik in beginsel gaat om behandelbare aandoeningen, is daar in de meeste gevallen geen goede reden voor. Een mogelijke uitzondering hierop is al in hoofdstuk 2 genoemd: aandoeningen waarbij vroege behandeling (in de eerste levensdagen) essentieel is, maar waarbij het vaak niet goed lukt om de diagnose op tijd te stellen. Vanuit een ketenperspectief valt veel te zeggen voor het opnemen van dergelijke aandoeningen in het screeningspaneel van eventuele populatiebrede dragerschapsscreening (zoals het geval is in het aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening ‘op eigen verzoek’ in het UMCG en zoals ook in de eerder genoemde Australische pilot gebeurt (35)). Maar het betekent wel dat de informatie en de counseling complexer wordt, omdat een deel van het preconceptie aanbod dan een ten opzichte van de

³⁵ Dat is ook de naam (en dus het aandachtsgebied) van een sinds enkele jaren bij de Gezondheidsraad bestaande permanente commissie.

rest afwijkend doel krijgt (gezondheidswinst door tijdige behandeling). Voorkomen moet worden dat daar in de praktijk verwarring over ontstaat. Zo zou het problematisch zijn als aanstaande ouders besluiten tot afbreking van een gewenste zwangerschap vanwege een bij tijdig ingrijpen goed behandelbare aandoening.

Ten slotte is er een grijs gebied van recessief overervende aandoeningen die met het oog op mogelijke gezondheidswinst in het hielprikaanbod passen, maar die voor zover ze behandelbaar zijn toch nog altijd zo ernstig blijven dat ze ook passen in een op reproductieve keuzes gericht aanbod van dragerschapsscreening. Hier valt te denken aan aandoeningen als cystic fibrosis (CF), hemoglobinopathieën (sikkelcelziekte en thalassemie), en spinale spieratrofie (SMA). In zijn recente advies om die laatste aandoening op te nemen in de neonatale screening is door de Gezondheidsraad bepleit “ook een aanbod van preconceptionele screening te overwegen, zodat (aanstaande) ouders reproductieve handelingsopties krijgen” (10). Wellicht dat vergelijkbare overwegingen in de toekomst tot een grotere overlap tussen beide vormen van screening kunnen leiden. Het verschil in doelstelling tussen beide contexten moet daarbij wel scherp in het oog worden gehouden.

In het verleden heeft het feit dat CF in de hielprik was opgenomen een verwarrende rol gespeeld in de discussie over de toen voorgestelde pilot met dragerschapsscreening op die in de algemene Nederlandse bevolking meest frequent voorkomende recessieve aandoening. Volgens de toenmalige minister moest eerst worden afgewacht wat de psychosociale impact was van het vinden van dragerschap van CF bij het kind als mogelijke uitkomst van de hielpriksscreening. Dat was een oneigenlijk argument omdat het vinden van dragerschap bij een pasgeborene niet wordt beoogd in (en ook geen mogelijke uitkomst is van) eventuele aan paren met kinderwens aan te bieden dragerschapsscreening (136). Het voorbeeld onderstreept het belang van het zorgvuldig onderscheiden van de verschillende contexten en doelen van de verschillende screeningsmogelijkheden in het geheel van de keten van screening rond zwangerschap en geboorte.

7. Conclusies

De deelstudies in dit rapport richtten zich op de opbrengsten en gevolgen van kennis over dragerschap, op het maatschappelijk draagvlak voor preconceptionele dragerschapsscreening, en op relevante ethische aspecten daarvan.

Daaruit volgen de volgende conclusies:

Normatieve kader voor dragerschapsscreening

- **Doel van dragerschapsscreening**
 - Het doel van (op selectieve voortplanting gerichte) dragerschapsscreening dient te zijn: het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzemogelijkheden die wensouders zonder de screening niet zouden hebben gehad en die door (velen van hen) als zinvol worden beschouwd in het licht van wat er bij het krijgen van een kind met een ernstige aandoening op het spel staat. Dragerschapsscreening kan tevens gericht zijn op het mogelijk maken van gezondheidswinst bij aandoeningen die in de hielprikscreening van pasgeborenen soms te laat worden gediagnosticeerd.
- **Implicaties voor de vormgeving van het screeningsaanbod**
 - De afbakening van het testpanel van op selectieve voortplanting gerichte dragerschapsscreening alsmede de wijze van terugkoppeling van testuitslagen (individueel of als parenuitslag) moet worden bepaald door de vraag welke dragerschapsinformatie leidt tot zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden voor wensouders.
 - De haalbaarheid van geïnformeerde besluitvorming dient een belangrijk aandachtspunt dient te zijn, met name als bij een breed testpanel sprake is van mogelijke uitkomsten met sterk uiteenlopende implicaties.
 - Een preconceptioneel aanbod verdient de voorkeur boven een aanbod dat *uitsluitend* wordt gedaan aan paren bij wie de zwangerschap al onderweg is.
- **Vereisten van rechtvaardigheid**
 - Als de voordelen van screening voor de betrokkenen duidelijk opwegen de nadelen, moet het aanbieden ervan in de publieke gezondheidszorg voldoen aan vereisten van rechtvaardigheid:
 - Ongelijke toegang staat haaks op het uitgangspunt van *formele rechtvaardigheid*;
 - Bij de vraag of vergoeding uit de publieke of collectieve middelen te verantwoorden valt (*distributieve rechtvaardigheid*), mogen eventuele besparingen als gevolg van de screening worden verdisconteerd.
- **Autonomie en verantwoordelijkheid van ouders en professionals**
 - De autonomiedoelstelling onderstreept het hoogstpersoonlijke karakter van reproductieve keuzes en zegt dat die niet tot instrument van een maatschappelijke doelstelling mogen worden gemaakt. Vandaar ook de nadruk op niet-directieve, dat wil zeggen: zo min mogelijk sturende, informatie en counseling door bij de screening betrokken professionals. Maar daarmee is niet gezegd dat reproductieve keuzes moreel gesproken om het even zijn. Voor zover die keuzes kunnen leiden tot de geboorte van

een kind dat wel of niet gezond zal zijn, staan ze niet los van het perspectief van ouderlijke verantwoordelijkheid. De vraag wat dat voor het te nemen besluit betekent, hoeft door zorgverleners bij de counseling niet angstvallig te worden vermeden, zeker niet als sprake is van een grote kans op ernstig leed bij het toekomstige kind.

- Als dragerparen niet langs natuurlijke weg zwanger kunnen worden, zijn zij niet de enige partij die invulling geven aan het beginsel van verantwoordelijkheid voor het welzijn van het te verwekken kind. Ook professionals in de voortplantingsgeneeskunde dragen die verantwoordelijkheid vanwege hun betrokkenheid bij de totstandkoming van de zwangerschap. Als een paar drager is van een evident ernstige aandoening, mag de arts, in overeenstemming met standpunten van de (inter)nationale beroepsverenigingen, aandringen op uitsluiting van dit risico om zo de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen. Als het paar weigert hieraan mee te werken, kan dit voor de arts een legitieme reden zijn om van hulp bij voortplanting af te zien.

Individuele gevolgen van kennis over dragerschap

- Belangrijkste reden voor paren met kinderwens om deel te nemen aan dragerschapsscreening is om ernstig leed bij hun (toekomstig) kind en/of voor zichzelf en hun gezin te voorkomen.
- Een belangrijke reden om niet deel te (willen) nemen is de verwachting dat de uitkomst van de test geen invloed heeft op beslissingen rondom het krijgen van kinderen.
- De meeste geïdentificeerde dragerparen kiezen na dragerschapsonderzoek voor reproductieve opties (zoals preïmplantatie genetisch testen of prenatale diagnostiek) om de geboorte van een kind met een ernstige recessieve aandoening te voorkomen.
- Er zijn geen aanwijzingen voor (langdurige) negatieve gevolgen van kennis over dragerschap voor het psychologisch welbevinden van deelnemers aan dragerschapsonderzoek.
- De psychologische impact is afhankelijk van de kwaliteit van counseling en beschikbaarheid van informatie voorafgaande aan de test, het moment waarop dragerschapsonderzoek wordt aangeboden (preconceptioneel versus prenataal), de copingstijl van de deelnemers en bekendheid met dragerschapsonderzoek en de aard van de aandoeningen waarop gescreend wordt.
- Het is voor deelnemers niet altijd eenvoudig om de testresultaten van dragerschapsonderzoek goed te begrijpen. Zo is er bij een negatieve (gunstige) testuitslag veelal een hele kleine restkans op een kind met de betreffende aandoening. Dit kan leiden tot valse geruststelling.

Maatschappelijke gevolgen van dragerschapsscreening

- Populatiebrede dragerschapsscreening vergroot de toegankelijkheid tot screening ten opzichte van een aanbod enkel gericht op hoogrisicogroepen. Veel meer paren met kinderwens worden daardoor in staat gesteld tot het maken van de reproductieve keuzes, waarop het screeningsaanbod is gericht.
- Populatiebrede dragerschapsscreening kan leiden tot verdere medicalisering van de (periode voor de) voortplanting, waaronder een druk vanuit de samenleving om deel te nemen. In de literatuur zijn hier echter geen aanwijzingen voor.

- Populatiebrede dragerschapsscreening kan leiden tot minder stigmatisatie van hoogrisicogroepen, hoewel er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat dragerschapsscreening leidt tot stigmatisatie/discriminatie.
- Vergoeding van de kosten voor screening en begrijpelijke en toegankelijke informatie en adequate pre-test counseling worden als belangrijke voorwaarden beschouwd voor gelijke toegang tot dragerschapsscreening.

Maatschappelijk draagvlak voor dragerschapsscreening

- Paren met kinderwens zijn in het algemeen positief over een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening. Een derde van de individuen in de reproductieve leeftijd heeft interesse in deelname.
- Onder zorgverleners zijn de attitudes wisselend. Een deel van de huisartsen is minder positief over dragerschapsscreening.
- Zorgverleners vinden het in het algemeen niet wenselijk dat er helemaal geen dragerschapsscreening wordt aangeboden.
- Onder (eerstelijns) zorgverleners is er weinig bekendheid over het aanbod van dragerschapsscreening, waaronder hoogrisicogroepen.
- De eerstelijns zorg (verloskundigen, huisartsen en GGD) wordt gezien als geschikte setting om dragerschapsscreening aan te bieden; een deel van de bevraagde huisartsen achtte zichzelf en/of hun beroepsgroep echter niet geschikt. Onder verloskundigen bestaat daarentegen een aanzienlijk draagvlak voor het zelf (dan wel als beroepsgroep) aanbieden van dragerschapsscreening.
- Er is overwegend draagvlak voor populatiebrede dragerschapsscreening onder mensen met een recessieve aandoening en onder ouders van een kind met een recessieve aandoening; het draagvlak is groter als er sprake is van een (zeer) ernstige aandoening. Ouders van een kind met downsyndroom zijn terughoudender over dragerschapsscreening.
- De aanvaardbaarheid van een aanbod van dragerschapsscreening hangt volgens stakeholders af van:
 - De kwaliteit van informatie en counseling;
 - De samenstelling van de aandoeningen in het testpanel;
 - De zorg voor kinderen met aandoeningen waarop gescreend wordt;
 - De mogelijkheid voor paren om een vrije keuze te kunnen maken voor deelname;
 - De beschikbaarheid van adequate pre- en post-test counseling en vervolgopties voor dragerparen;
 - De toegankelijkheid van een aanbod voor mensen uit alle lagen van de bevolking;
 - Scholing en beschikbaarheid van potentiële aanbieders

Ethische aspecten van dragerschapsscreening in verschillende scenario's

- Géén dragerschapsscreening. Voor dit scenario zijn heeft noch de stakeholderbevraging, noch de ethische analyse goede argumenten opgeleverd.
- Aanbod aan hoogrisicogroepen. Mogelijke voordelen van dit scenario zijn dat het aanbod zich richt op degenen die er het meeste bij te winnen hebben en dat het gaat om een

beperkt aantal voor de meeste deelnemers tot op zekere hoogte herkenbare aandoeningen. Het huidige aanbod aan hoogrisicogroepen is een vorm van opportunistische screening. Dat is onrechtvaardig: alleen degenen die zich om welke andere reden dan ook bij een zorgverlener melden, worden bereikt, naast de minderheid die zelf al op de hoogte is en zich laat verwijzen.

- Populatiebrede dragerschapsscreening. Nu het mogelijk is om met één test te screenen op dragerschap van alle recessieve aandoeningen in de categorie ‘ernstig, vroeg in het leven en niet goed behandelbaar’ tegelijk, rijst de vraag of beperking tot screening van hoogrisicogroepen, en dus ook: beperking tot in die groepen meer frequent voorkomende aandoeningen, per saldo tot de beste balans van voor- en nadelen leidt. Of een aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening verantwoord kan zijn, hangt ervan af of de autonomiedoelstelling in de praktijk kan worden bereikt, of de voordelen voor de betrokkenen opwegen tegen de bij screening altijd ook aanwezige nadelen, en of het aanbod in overeenstemming is met vereisten van rechtvaardigheid. De beide eerste voorwaarden zouden in *proefprojecten* kunnen worden onderzocht. Het relevante perspectief moet dat van de gehele screeningsketen zijn (zie hieronder), waarin deze eventuele nieuwe screening op verantwoorde wijze moet worden ingepast.
- Als reproductieve screening gericht op het mogelijk maken van zinvolle reproductieve keuzes als een voor de hele samenleving belangrijke voorziening wordt beschouwd, dan is ongelijke toegang op basis van kennis en inkomen een rechtvaardigheidsprobleem.

Ethische aspecten van dragerschapsscreening in de reproductieve screeningsketen

- Behalve waar het gaat om het ‘opportunistische’ aanbod van preconceptie dragerschapsonderzoek aan hoogrisicogroepen, is van screening voorafgaand aan de zwangerschap op dit moment geen sprake. Eventuele invoering van (populatiebrede) preconceptie dragerschapsscreening zou dat veranderen. Een algemeen bezwaar daartegen is dat het zou neerkomen op een nieuwe vorm van ‘medicalisering’. Vanuit het perspectief van het verschaffen van zinvolle reproductieve keuzemogelijkheden is het aanbieden daarvan in de reproductieve leeftijd eerder een logische dan een problematische stap.
- Enerzijds kan het feit dat paren al voor de zwangerschap benaderd worden een aanknopingspunt verschaffen om hen tijdig en zonder tijdsdruk over het hele traject van achtereenvolgende screeningsmomenten rond de zwangerschap te informeren. Anderzijds betekent de invoering van een geheel nieuwe vorm van programmatische screening een extra belasting voor alle betrokken partijen die in het geheel van de keten zal moeten worden opgevangen. Daarbij valt te denken aan de uitdagingen voor de informatie en de counseling, maar ook aan de optelsom van kosten en de barrière die dat voor een deel van de doelgroep kan betekenen.
- Het zou in theorie mogelijk zijn om bij populatiebrede dragerschapsscreening ook te kijken naar dragerschap van goed behandelbare aandoeningen die om die reden in de hielprikscreening zijn opgenomen. Dat is zeker zinvol als het gaat om aandoeningen waarbij vroege behandeling (in de eerste levensdagen) essentieel is. Dat betekent dan wel dat de informatie en de counseling complexer wordt, omdat een deel van het aanbod dan een

afwijkend doel krijgt (gezondheidswinst door tijdige behandeling). Overigens zou de introductie van populatiebrede dragerschapsscreening betekenen dat er minder aanleiding is voor het pleidooi om pasgeborenen ook te screenen op ernstige niet-behandelbare aandoeningen.

8. Aandachtspunten & Beleidsopties

In dit hoofdstuk laten we zien hoe verschillende beleidskeuzes rond dragerschapsscreening in de praktijk gestalte kunnen krijgen. Het scenario waarin van iedere vorm van dragerschapsscreening wordt afgezien (een ‘stap terug’ ten opzichte van de huidige situatie) laten we buiten beschouwing. Niet alleen omdat daarvoor onder de stakeholders geen steun te vinden was, maar ook omdat het moeilijk te rijmen valt met de brede aanvaarding van op zinnvolle reproductieve keuzes gerichte screening tijdens de zwangerschap. Buiten beschouwing blijven ook scenario's waarin populatiebrede dragerschapsscreening in de algemene bevolking *uitsluitend* prenataal wordt aangeboden. Ook daarvoor bestond weinig steun onder de bevraagde stakeholders. Bovendien volgt uit de doelstelling van de screening dat scenario's die leiden tot meer reproductieve opties voor dragerparen, om die reden de voorkeur verdienen. Voor de verdere bespreking van mogelijke beleidsopties gaan we er daarom van uit dat het beleid ervoor kiest dat een vorm van preconceptie dragerschapsscreening aan een smallere of bredere doelgroep wordt aangeboden en dat de bestaande richtlijnen voor dragerschapsonderzoek in families en hoogrisicogroepen gehandhaafd blijven. We laten zien welke beleidskeuzes vervolgens mogelijk zijn, wat door wie (de overheid of andere partijen) moet gebeuren om de desbetreffende scenario's tot een succes te maken, en wat in elk daarvan de implicaties zijn voor andere delen van het programma van screening rondom de zwangerschap.

We bespreken twee mogelijke scenario's die naast elkaar kunnen bestaan: 1. Een aanbod aan hoogrisicogroepen, 2. Populatiebrede dragerschapsscreening, waarbij het aanbod op verschillende manieren kan worden gedaan: op eigen verzoek, opportunistisch, programmatisch. Maar we beginnen met enkele algemene aandachtspunten.

Algemene aandachtspunten

1. Bij dragerschapsscreening is in alle gevallen van belang dat bij de doelgroep(en) (hoogrisicogroepen dan wel paren met kindwens in de algemene bevolking) en zorgprofessionals, maar ook in de samenleving als geheel, **voldoende kennis** bestaat over de betekenis van dragerschap van autosomaal recessieve en X-(geslachts-)gebonden aandoeningen voor respectievelijk de gezondheid van het nageslacht en van degenen die de screening ondergaan. Dit om het potentiële belang voor deze groep(en) met betrekking tot het identificeren van dragerparen duidelijk te maken en daarnaast om onnodige ongerustheid, valse geruststelling en stigmatisering van groepen of dragerparen te voorkomen. Afstemming tussen overheid en diverse veldpartijen is nodig.
2. Het is te overwegen om in het **Actieprogramma Kansrijke Start** van de overheid bij brede implementatie van preconceptiezorg ook (populatiebrede) dragerschapsscreening mee te nemen.
3. De gangbare opvatting is dat dragerschapsscreening buiten de reikwijdte van de **Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo)** valt. Bij de nu actuele herziening van de Wbo zou de overheid moeten nagaan of dat, gelet op de beschermingsdoelstelling van die wet, een gewenste situatie is.

Verbetering huidige aanbod dragerschapsonderzoek aan hoogrisicogroepen

1. In de praktijk zijn zorgverleners vaak nog onvoldoende bekend met de **Richtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen** (6). Om de toegankelijkheid van dragerschapsonderzoek voor deze groepen te vergroten, is het belangrijk dat de aanbevelingen actief onder de aandacht gebracht worden van alle zorgverleners bij wie paren met kinderwens uit hoogrisicogroepen zich kunnen melden. Een bewustwordingscampagne onder medische professionals lijkt daarvoor het juiste instrument. Het initiatief hiervoor kan worden genomen door de overheid samen met de beroepsverenigingen die de Richtlijn PDO hebben geautoriseerd.
2. Het is belangrijk dat paren met kinderwens uit de hoogrisicogroepen zelf ook zoveel mogelijk op de hoogte zijn van het feit dat ze nu al in aanmerking komen voor het in de richtlijn beschreven aanbod. Een op de desbetreffende bevolkingsgroepen **gerichte voorlichtingscampagne** lijkt daarvoor het juiste instrument. Het initiatief hiervoor kan worden genomen door de overheid samen met de bij de richtlijn betrokken beroepsverenigingen.
3. Om de **toegankelijkheid van het aanbod** voor hoogrisicogroepen te vergroten dienen ervaren drempels te worden onderzocht, zoals het belasten van het eigen risico.
4. Verloskundigen zouden **kinderwensspreekuren** kunnen houden waar bespreking van het aanbod van dragerschapsonderzoek voor hoogrisicogroepen een vast onderdeel van is, waarbij aandacht voor dekkende vergoeding van deze spreekuren van belang is.
5. In het kader van gelijke toegang is het een optie om dragerschapsonderzoek voor hemoglobinopathieën (HbP) voor hoogrisicogroepen bij huisartsen en verloskundigen **laagdrempelig beschikbaar** te maken.
6. **Programmatisch aanbod:** De keuze voor dit scenario kan voortvloeien uit de wens om de toegankelijkheid van het aanbod van dragerschapsonderzoek voor (uitsluitend) hoogrisicogroepen te vergroten. Door de overheid of eventuele andere partijen betrokken bij het opzetten van dergelijke screening zou dan nagegaan moeten worden of de pragmatische definitie van hoogrisicogroepen zoals gekozen in de Richtlijn PDO voldoende stevig is om als basis te dienen voor de afbakening van een dergelijk programmatisch aanbod, zoals bijvoorbeeld HbP dragerschapsscreening. De overheid kan zich laten informeren over het HbP aanbod in de vroege zwangerschap in het Verenigd Koninkrijk.³⁶

³⁶ www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-for-sickle-cell-and-thalassaemia/

Populatiebrede dragerschapsscreening

Populatiebrede dragerschapsscreening kan op verschillende manieren worden aangeboden: aan paren die er zelf om vragen ('eigen verzoek'), opportunistisch, en programmatisch.

1. **Populatiebrede dragerschapsscreening 'op eigen verzoek'** is behalve via buitenlandse commerciële aanbieders, beschikbaar op initiatief van (tot nu toe) twee academische centra, waar dit onderzoek tegen kostprijs wordt aangeboden. De overheid kan kwaliteitseisen stellen rond testen (IGJ en IVD regelgeving³⁷) en beroepsgroepen uitnodigen om tot verdere richtlijnontwikkeling en afstemming te komen. Tenslotte kan de overheid aan publieksvoorlichting bijdragen.
2. **Opportunistische populatiebrede dragerschapsscreening** kan in verschillende settings worden aangeboden, waaronder de voortplantingsgeneeskunde, kinderwensspreekuren en de klinische genetica. In alle gevallen rijst de vraag waarom hetzelfde aanbod niet beschikbaar is voor alle paren in de bevolking als geheel. Dit bezwaar speelt niet als een opportunistisch aanbod de context vormt voor een mogelijk proefproject gericht op het beoordelen van de voors en tegens van een programmatisch aanbod van populatiebrede dragerschapsscreening aan alle paren met kinderwens in de algemene bevolking.
3. De overheid kan overwegen om **proefprojecten** op te zetten naar de haalbaarheid, effectiviteit en gevolgen van een verantwoord aanbod van dragerschapsscreening in verschillende settings, voorafgaande aan de beantwoording van de vraag of het gewenst is een landelijk (programmatisch) aanbod te realiseren. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het opzetten van: 1) een opportunistisch aanbod in fertilitetsklinieken, bij de klinische genetica en/of andere contexten (verloskunde, eerstelijnsgezondheidszorg, kinderwensspreekuren/ preconceptiezorg), 2) populatiebrede dragerschapsscreening in enkele regio's;
 - a. Hiervoor is onderzoekssubsidie nodig, bijvoorbeeld via ZonMw;
 - b. Streef ernaar om de eigen betaling te vermijden wanneer dragerschapsscreening wordt aangeboden in het kader van wetenschappelijk onderzoek;
 - c. Het onderzoek richt zich bij voorkeur op verschillende aspecten van implementatie, zoals deelname, uitkomsten, perspectief van test-aanbieders en perspectief van deelnemende en niet-deelnemende paren, waaronder de besluitvorming door dragerparen, bereidheid tot eigen betaling, en psychosociale gevolgen;

³⁷ www.igj.nl en [EUR-Lex - 02017R0746-20170505 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](http://eur-lex.europa.eu)

- d. Voor de opzet van dergelijke proefimplementatie projecten kunnen lessen getrokken worden uit: 1) de proefimplementatie van de niet-invasieve prenatale test en het NIPT Consortium (TRIDENT studies)³⁸, 2) ervaringen in eerdere, kleinere proefprojecten in Nederland, en 3) ervaringen in het buitenland, zoals “Mackenzie’s mission”.³⁹
 - e. Het relevante perspectief moet dat van de gehele screeningsketen zijn, waarin deze eventuele nieuwe screening op verantwoorde wijze moet worden ingepast.
4. In alle gevallen is een belangrijke vraag voor het bedoelde onderzoek hoe het **testpanel** voor brede dragerschapsscreening het best kan worden afgebakend en samengesteld. In het licht van het doel van de screening, voor zover gericht op het mogelijk maken van selectieve voortplanting, lijkt het gewenst om het panel voorsnog zodanig te kiezen dat zo goed als alle positieve (ongunstige) testuitkomsten ernstige en niet goed behandelbare aandoeningen betreffen. Daarnaast valt te denken aan opname in het panel van aandoeningen waarop nu in de hielprik wordt gescreend, maar waarbij door behandeling zo kort mogelijk na de geboorte gezondheidswinst kan worden bereikt. De Gezondheidsraad kan om een advies worden gevraagd over afbakening van de testpanels.
 5. De overheid dient consistent beleid te ontwikkelen voor het wel of niet (geheel) **vergoeden van het testaanbod** in de volledige reproductieve screeningsketen, rekening houdend met overwegingen van formele (gelijke toegang) en distributieve rechtvaardigheid (verdeling van middelen). Hoewel het bereiken van besparingen op de kosten van de gezondheidszorg niet het doel van reproductieve screening is, mogen dergelijke besparingen wel bij de beleidsvorming over de vergoeding van reproductieve screening worden verdisconteerd.

³⁸ www.niptconsortium.nl

³⁹ www.mackenziesmission.org.au/

Referenties

1. Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag; 2008. publicatienr. 2008/05.
2. Antonarakis SE. Carrier screening for recessive disorders. *Nature reviews Genetics*. 2019;20(9):549-61.
3. Solomon BD, Nguyen AD, Bear KA, Wolfsberg TG. Clinical genomic database. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(24):9851-5.
4. 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):608-19.
5. De Groot-van der Mooren M, de Graaf G, Weijerman ME, Hoffer MJV, Knijnenburg J, van der Kevie-Kersemaekers AMF, et al. Does non-invasive prenatal testing affect the livebirth prevalence of Down syndrome in the Netherlands? A population-based register study. *Prenat Diagn*. 2021. ePub ahead of print.
6. Vereniging Klinische Genetica Nederland. Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen. 2019.
7. Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: Voor een goed begin. Den Haag; Gezondheidsraad 2007. publicatienr. 2007/19.
8. Holtkamp KCA, Lakeman P, Hader H, Jans S, Hoenderdos M, Playfair HAM, et al. Experiences of a High-Risk Population with Prenatal Hemoglobinopathy Carrier Screening in a Primary Care Setting: a Qualitative Study. *J Genet Couns*. 2018;27(3):635-46.
9. Gezondheidsraad. Prenatale screening. Den Haag; Gezondheidsraad 2016. publicatienr. 2016/19.
10. Gezondheidsraad. Neonatale screening op spinale spieratrofie. Den Haag; Gezondheidsraad 2019. publicatienr. 2019/16.
11. Gezondheidsraad. Screenen op niet-behandelbare aandoeningen vroeg in het leven. Den Haag; Gezondheidsraad 2020. publicatienr. 2020/18.
12. Van der Hout S, Holtkamp KC, Henneman L, de Wert GM, Dondorp WJ. Advantages of expanded universal carrier screening: what is at stake? *Eur J Hum Genet*. 2016;25(1):17-21.
13. American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG). Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstetrics and gynecology*. 2017;129(3):e41-e55.
14. 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. ePub ahead of print.
15. Belgische hoge Gezondheidsraad. Uitgebreide dragerschapsscreening in een reproductieve context. Naar een verantwoorde implementatie in de gezondheidszorg; 2017. publicatienr. HGR 9240.
16. UZ Leuven. Genetische dragerschapsscreening in het kader van kinderwens: Informatie voor patiënten. 2020. [Internet]. Beschikbaar op: https://assets.uzleuven.be/files/2020-02/genetische_dragerschapsscreening.pdf

17. 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):361-73.
18. Gezondheidsraad. Doorlichten doorgelicht: gepast gebruik van health checks. Den Haag; 2015. publicatienr. 2015/05.
19. Gezondheidsraad. Genetische Screening. Den Haag; 1994. publicatienr. 1994/22.
20. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):317-9.
21. Juth N MC. *The Ethics of screening in Health Care and Medicine. Serving Society or Serving the Patient?* Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2012.
22. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
23. Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag; 2013. publicatienr. 2013/34.
24. Stein Z, Susser M. The preventability of Down's syndrome. *HSMHA Health Rep*. 1971;86(7):650-8.
25. Dondorp W, de Wert GM, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1438-50.
26. De Wert GM. Erfelijkheidsonderzoek en ethiek: een gordiaanse knoop. *Wijsgerig perspectief*. 1999/2000;40(5):150-6.
27. Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routineechoscopie. Den Haag; 2001. publicatienr. 2001/11.
28. John S. Efficiency, responsibility and disability: philosophical lessons from the savings argument for prenatal diagnosis. *Polit Philos Econ*. 2015;14:3-22.
29. Munthe C. A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal. *Bioethics*. 2015;29(1):36-45.
30. Stapleton G. Qualifying choice: ethical reflection on the scope of prenatal screening. *Med Health Care Philos*. 2017;20(2):195-205.
31. Stapleton G, Dondorp W, Schroder-Back P, de Wert GM. A Capabilities Approach to Prenatal Screening for Fetal Abnormalities. *Health Care Anal*. 2019;27(4):309-21.
32. Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med*. 2012;18(7):1041-51.
33. Dondorp W, de Wert G. The 'Normalization' of Prenatal Screening: Prevention as Prenatal Beneficence. In: Schmitz D CA, Dondorp W, editor. *The Fetus as a Patient. A Contested Concept and its Normative Implications*. Abingdon (UK): Routledge (Taylor & Francis); 2018. p. 144-53.
34. Plantinga M VLI. Dragerschapsscreening als alternatieve route. *Biowetenschappen en Maatschappij*. 2018;10:58-9.
35. 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.
36. Chokoshvili D, Vears D, Borry P. Expanded carrier screening for monogenic disorders: where are we now? *Prenat Diagn*. 2018;38(1):59-66.

37. Human Genetics Commission. Increasing options, informing choice. A report on preconception testing and screening. London: Human Genetics Commission; 2011.
38. De Wert GM, De Wachter MAM. Mag ik uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Baarn: Ambo; 1990.
39. Dive L, Newson A. Ethics of Reproductive Genetic Carrier Screening: From the Clinic to the Population. *Public Health Ethics*. 2021;phab017.
40. 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.
41. Molster CM, Lister K, Metternick-Jones S, Baynam G, Clarke AJ, Straub V, et al. Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. *Front Public Health*. 2017;5:25.
42. Laberge AM, Watts C, Porter K, Burke W. Assessing the potential success of cystic fibrosis carrier screening: lessons learned from Tay-Sachs disease and beta-thalassemia. *Public Health Genomics*. 2010;13(5):310-9.
43. Van der Hout S, Dondorp W, de Wert GM. The aims of expanded universal carrier screening: Autonomy, prevention, and responsible parenthood. *Bioethics*. 2019;33(5):568-76.
44. Cowan RS. Moving up the slippery slope: mandated genetic screening on Cyprus. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(1):95-103.
45. Sinha S, Seth T, Colah RB, Bittles AH. Haemoglobinopathies in India: estimates of blood requirements and treatment costs for the decade 2017-2026. *J Community Genet*. 2020;11(1):39-45.
46. Modell B. Haemoglobin disorders-a point of entry for community genetics services in India? *J Community Genet*. 2020;11(1):7-9.
47. Clarke A, Thirlaway K. Genetic counselling for personalised medicine. *Hum Genet*. 2011;130(1):27-31.
48. De Wert GM, Dondorp WJ, Knoppers BM. Preconception care and genetic risk: ethical issues. *J Community Genet*. 2012;3(3):221-8.
49. Savulescu J, Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics*. 2009;23(5):274-90.
50. Walter JK, Ross LF. Relational autonomy: moving beyond the limits of isolated individualism. *Pediatrics*. 2014;133 Suppl 1:S16-23.
51. Schuurmans J. Implementing Population-based Expanded Carrier Screening Reporting Couple Results Only: A Mixed Methods Approach [proefschrift]. Southampton (UK), Groningen (NL): University of Southampton / University of Groningen; 2020/2021.
52. Steinbock B, McClamrock R. When is birth unfair to the child? *Hastings Cent Rep*. 1994;24(6):15-21.
53. Clarkeburn H. Parental duties and untreatable genetic conditions. *J Med Ethics*. 2000;26(5):400-3.
54. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Modelprotocol mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen. 2010.
55. Pennings G, de Wert GM, Shenfield F, Cohen J, et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law 13: the welfare of the child in medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2007;22(10):2585-8.

56. De Wert GM, 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;(1):hoaa063.
57. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):442-51.
58. Harper PS, Clarke AJ. Genetics: society and clinical practice. *BMJ*. 1998;316(7147):1839A.
59. 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):301-10.
60. Holtkamp KC, van Maarle MC, Schouten MJ, Dondorp WJ, Lakeman P, Henneman L. Do people from the Jewish community prefer ancestry-based or pan-ethnic expanded carrier screening? *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2):171-7.
61. Zuckerman S, Lahad A, Shmueli A, Zimran A, Peleg L, Orr-Urtreger A, et al. Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases. *JAMA*. 2007;298(11):1281-90.
62. Ghioffi CE, Goldberg JD, Haque IS, Lizarin GA, Wong KK. Clinical Utility of Expanded Carrier Screening: Reproductive Behaviors of At-Risk Couples. *J Genet Couns*. 2018;27(3):616-25.
63. Wertz DC, Knoppers BM. Serious genetic disorders: can or should they be defined? *Am J Med Genet*. 2002;108(1):29-35.
64. Korngiebel DM, McMullen CK, Amendola LM, Berg JS, Davis JV, Gilmore MJ, et al. Generating a taxonomy for genetic conditions relevant to reproductive planning. *Am J Med Genet A*. 2016;170(3):565-73.
65. Lizarin GA, Hawthorne F, Collins NS, Platt EA, Evans EA, Haque IS. Systematic Classification of Disease Severity for Evaluation of Expanded Carrier Screening Panels. *PLoS One*. 2014;9(12):e114391.
66. Arjunan A, Bellerose H, Torres R, Ben-Shachar R, Hoffman JD, Angle B, et al. Evaluation and classification of severity for 176 genes on an expanded carrier screening panel. *Prenat Diagn*. 2020;40(10):1246-57.
67. Leo MC, McMullen C, Wilfond BS, Lynch FL, Reiss JA, Gilmore MJ, et al. Patients' ratings of genetic conditions validate a taxonomy to simplify decisions about preconception carrier screening via genome sequencing. *Am J Med Genet A*. 2016;170(3):574-82.
68. De Jong A, De Wert G. Screening op dragerschap van het fragiele-X-syndroom; ethische verkenning. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002;146:611-5.
69. Musci TJ, Moyer K. Prenatal carrier testing for fragile X: counseling issues and challenges. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(1):61-70, Table of Contents.
70. Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *N Engl J Med*. 1994;330(22):1611-3.
71. Minear MA, Lewis C, Pradhan S, Chandrasekharan S. Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenat Diagn*. 2015;35(10):959-67.
72. 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.

73. Crombag NM, Boeije H, Iedema-Kuiper R, Schielen PC, Visser GH, Bensing JM. Reasons for accepting or declining Down syndrome screening in Dutch prospective mothers within the context of national policy and healthcare system characteristics: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):121.
74. 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):959-67.
75. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen*. 1997;4(4):181-246.
76. Gezondheidsraad: Commissie Wet Bevolkingsonderzoek. Proeve van toepassing Wet bevolkingsonderzoek: cystische fibrose. Den Haag; 1996. publicatienr. 1996/20.
77. Dondorp W, Ploem C. De Wet op het bevolkingsonderzoek op de schop: 'het spoor helaas een beetje kwijtgeraakt'. *Tijds Gezondheidsrecht*. 2020;44:236-50.
78. 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):1117-29.
79. Johansen Taber KA, Beauchamp KA, Lazarin GA, Muzzey D, Arjunan A, Goldberg JD. Clinical utility of expanded carrier screening: results-guided actionability and outcomes. *Genet Med*. 2019;21(5):1041-8.
80. 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.
81. 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.
82. Lakeman P. Preconceptional carrier couple screening for cystic fibrosis and hemoglobinopathies. An ancestry-based offer in a multi-ethnic society [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2008.
83. 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):182-92.
84. Van Dijke I, Lakeman P, Sabiri N, Rusticus H, Ottenheim CPE, Mathijssen IB, et al. Couples' experiences with expanded carrier screening: evaluation of a university hospital screening offer. *Eur J Hum Genet*. 2021.
85. Axworthy D, Brock DJ, Bobrow M, Marteau TM. Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. UK Cystic Fibrosis Follow-Up Study Group. *Lancet*. 1996;347(9013):1443-6.
86. Ioannou L, Massie J, Lewis S, Petrou V, Gason A, Metcalfe S, et al. Evaluation of a multi-disease carrier screening programme in Ashkenazi Jewish high schools. *Clin Genet*. 2010;78(1):21-31.
87. 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):820-30.

88. Henneman L, Bramsen I, van der Ploeg HM, ten Kate LP. Preconception cystic fibrosis carrier couple screening: impact, understanding, and satisfaction. *Genet Test.* 2002;6(3):195-202.

89. Archibald AD, Wilfond, B.S. Population carrier screening: Psychological impact. New York: Wiley; 2006.

90. Mennie ME, Compton ME, Gilfillan A, Liston WA, Pullen I, Whyte DA, et al. Prenatal screening for cystic fibrosis: psychological effects on carriers and their partners. *J Med Genet.* 1993;30(7):543-8.

91. Kraft SA, Schneider JL, Leo MC, Kauffman TL, Davis JV, Porter KM, et al. Patient actions and reactions after receiving negative results from expanded carrier screening. *Clin Genet.* 2018;93(5):962-71.

92. Birnie E, Schuurmans J, Plantinga M, Abbott KM, Fenwick A, Lucassen A, et al. Couple-based expanded carrier screening provided by general practitioners to couples in the Dutch general population: psychological outcomes and reproductive intentions. *Genet Med.* 2021.

93. Rothwell E, Johnson E, Mathiesen A, Golden K, Metcalf A, Rose NC, et al. Experiences among Women with Positive Prenatal Expanded Carrier Screening Results. *J Genet Couns.* 2017;26(4):690-6.

94. Mathijssen IB, Holtkamp KCA, Ottenheim CPE, van Eeten-Nijman JMC, Lakeman P, Meijers-Heijboer H, et al. Preconception carrier screening for multiple disorders: evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(2):166-75.

95. Janssens S, Chokoshvili D, Vears D, De Paepe A, Borry P. Attitudes of European Geneticists Regarding Expanded Carrier Screening. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(1):63-71.

96. Langlois S, Benn P, Wilkins-Haug L. Current controversies in prenatal diagnosis 4: pre-conception expanded carrier screening should replace all current prenatal screening for specific single gene disorders. *Prenat Diagn.* 2015;35(1):23-8.

97. Massie J, Ioannou L, Delatycki M. Prenatal and preconception population carrier screening for cystic fibrosis in Australia: where are we up to? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(6):503-9.

98. Achterbergh R, Lakeman P, Stemerding D, Moors EH, Cornel MC. Implementation of preconceptional carrier screening for cystic fibrosis and haemoglobinopathies: a sociotechnical analysis. *Health Policy.* 2007;83(2-3):277-86.

99. Modra LJ, Massie RJ, Delatycki MB. Ethical considerations in choosing a model for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Med J Aust.* 2010;193(3):157-60.

100. 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.

101. De Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet.* 1999;353(9159):1187.

102. Holtkamp KC, Vos EM, Rigter T, Lakeman P, Henneman L, Cornel MC. Stakeholder perspectives on the implementation of genetic carrier screening in a changing landscape. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):146.

103. Matar A, Hansson MG, Hoglund AT. Values and value conflicts in implementation and use of preconception expanded carrier screening - an expert interview study. *BMC Med Ethics.* 2019;20(1):25.

104. McGowan ML, Cho D, Sharp RR. The changing landscape of carrier screening: expanding technology and options? *Health Matrix Clevel.* 2013;23(1):15-33.
105. Rose NC. Expanded carrier screening: too much of a good thing? *Prenat Diagn.* 2015;35(10):936-7.
106. Wilfond BS, Fost N. The cystic fibrosis gene: medical and social implications for heterozygote detection. *JAMA.* 1990;263(10):2777-83.
107. Matar A, Hansson MG, Hoglund AT. "A perfect society"- Swedish policymakers' ethical and social views on preconception expanded carrier screening. *J Community Genet.* 2019;10(2):267-80.
108. Dive L, Newson AJ. Ethical issues in reproductive genetic carrier screening. *Med J Aust.* 2021;214(4):165-7 e1.
109. Kraft SA, Duenas D, Wilfond BS, Goddard KAB. The evolving landscape of expanded carrier screening: challenges and opportunities. *Genet Med.* 2019;21(4):790-7.
110. Matar A, Kihlbom U, Hoglund AT. Swedish healthcare providers' perceptions of preconception expanded carrier screening (ECS)-a qualitative study. *J Community Genet.* 2016;7(3):203-14.
111. Azimi M, Schmaus K, Greger V, Neitzel D, Rochelle R, Dinh T. Carrier screening by next-generation sequencing: health benefits and cost effectiveness. *Mol Genet Genomic Med.* 2016;4(3):292-302.
112. Beauchamp KA, Johansen Taber KA, Muzzey D. Clinical impact and cost-effectiveness of a 176-condition expanded carrier screen. *Genet Med.* 2019;21(9):1948-57.
113. Kihlbom U. Ethical issues in preconception genetic carrier screening. *Ups J Med Sci.* 2016;121(4):295-8.
114. Aspinall PJ. When is the use of race/ethnicity appropriate in risk assessment tools for preconceptual or antenatal genetic screening and how should it be used? *Sociology.* 2013;47(5):957-75.
115. Kenen RH, Schmidt RM. Stigmatization of carrier status: social implications of heterozygote genetic screening programs. *Am J Public Health.* 1978;68(11):1116-20.
116. Markel H. The stigma of disease: implications of genetic screening. *Am J Med.* 1992;93(2):209-15.
117. Zlotogora J, Carmi R, Lev B, Shalev SA. A targeted population carrier screening program for severe and frequent genetic diseases in Israel. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(5):591-7.
118. Jans SM, van El CG, Houwaart ES, Westerman MJ, Janssens RJ, Lagro-Janssen AL, et al. A case study of haemoglobinopathy screening in the Netherlands: witnessing the past, lessons for the future. *Ethn Health.* 2012;17(3):217-39.
119. Conijn T, van Dijke I, Haverman L, Lakeman P, Wijburg FA, Henneman L. Preconception expanded carrier screening: a focus group study with relatives of mucopolysaccharidosis type III patients and the general population. *J Community Genet.* 2021;12(3):311-23.
120. 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):1417-23.
121. 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.
122. Plass AM. NIVEL Kennisvraag 2015: het maatschappelijke draagvlak voor preconceptie dragerschapsscreening in Nederland. Utrecht: NIVEL; 2015.
123. Bekker H, Modell M, Denniss G, Silver A, Mathew C, Bobrow M, et al. Uptake of cystic fibrosis testing in primary care: supply push or demand pull? *BMJ.* 1993;306(6892):1584-6.
124. Tambor ES, Bernhardt BA, Chase GA, Faden RR, Geller G, Hofman KJ, et al. Offering cystic fibrosis carrier screening to an HMO population: factors associated with utilization. *Am J Hum Genet.* 1994;55(4):626-37.
125. 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):335-55.
126. Ioannou L, McClaren BJ, Massie J, Lewis S, Metcalfe SA, Forrest L, et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genet Med.* 2014;16(3):207-16.
127. Schuurmans J, Birnie E, van den Heuvel LM, Plantinga M, Lucassen A, van der Kolk DM, et al. Feasibility of couple-based expanded carrier screening offered by general practitioners. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(5):691-700.
128. Holtkamp KCA, Mathijssen IB, Lakeman P, van Maarle MC, Dondorp WJ, Henneman L, et al. Factors for successful implementation of population-based expanded carrier screening: learning from existing initiatives. *Eur J Public Health.* 2017;27(2):372-7.
129. 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):1125-36.
130. Raz AE, Vizner Y. Carrier matching and collective socialization in community genetics: Dor Yeshorim and the reinforcement of stigma. *Soc Sci Med.* 2008;67(9):1361-9.
131. Jans S. Screening for anaemia and haemoglobinopathie before and during pregnancy. A question of ethnicity? [proefschrift]. Nijmegen: Radboud University; 2012.
132. Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetrics and gynecology.* 2015;125(3):653-62.
133. Cuckle H, Morris J. Maternal age in the epidemiology of common autosomal trisomies. *Prenat Diagn.* 2021;41(5):573-83.
134. Verweij M. Medicalization as a moral problem for preventative medicine. *Bioethics.* 1999;13(2):89-113.
135. De Wert GM. 'Medicalisering' van de voortplanting: een ethische verkenning van prenatale screening TGE. 2013;23(3):78-83.
136. Cornel M, Lakeman P, Dondorp W. Stel preconceptionele dragerschapsscreening niet uit. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011;155:A3205.
137. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):143.

138. Janssens A, Gwinn M, Brockman JE, Powell K, Goodman M. Novel citation-based search method for scientific literature: a validation study. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):25.
139. Kalokairinou EM. The experience of beta-thalassaemia and its prevention in Cyprus. *Med Law.* 2008;27(4):825-41.
140. Ekstrand Ragnar M, Tyden T, Kihlbom U, Larsson M. Swedish parents' interest in preconception genetic carrier screening. *Ups J Med Sci.* 2016;121(4):289-94.
141. Frumkin A, Raz AE, Plesser-Duvdevani M, Lieberman S. "The Most Important Test You'll Ever Take?": attitudes toward confidential carrier matching and open individual testing among modern-religious Jews in Israel. *Soc Sci Med.* 2011;73(12):1741-7.
142. Ready K, Haque IS, Srinivasan BS, Marshall JR. Knowledge and attitudes regarding expanded genetic carrier screening among women's healthcare providers. *Fertil Steril.* 2012;97(2):407-13.
143. Zlotogora J. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Hum Genet.* 2009;126(2):247-53.
144. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:178-89.
145. Souto RQ, Khanassov V, Hong QN, Bush PL, Vedel I, Pluye P. Systematic mixed studies reviews: updating results on the reliability and efficiency of the Mixed Methods Appraisal Tool. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(1):500-1.
146. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Population screening for spinal muscular atrophy: A mixed methods study of the views of affected families. *Am J Med Genet A.* 2017;173(2):421-34.
147. Jennings B. Reconceptualizing Autonomy: A Relational Turn in Bioethics. *Hastings Cent Rep.* 2016 May;46(3):11-6.

Bijlagen

Bijlage 1. Onderzoeksmethoden

1. Literatuuronderzoek

1.1. *Review maatschappelijke implicaties*

Design

Voor de literatuurreview over maatschappelijke implicaties van populatiebrede dragerschapsscreening werd gekozen voor een scoping review in plaats van een systematisch review. Hiervoor werd gekozen, omdat de onderzoeksliteratuur over populatiebrede dragerschapsscreening tot nu toe beperkt is en de literatuur, zoals bij ons bekend was, heterogeen en complex is (137). Een review die de meest relevante literatuur zou dekken, zou met een (strengere) systematisch review niet mogelijk zijn.

Zoekstrategie

Voor de zoekstrategie van deze scoping review werd gekozen voor de nieuwe methode CoCites (138). CoCites maakt gebruik van een aantal vooraf geselecteerde wetenschappelijke publicaties (zogenoemde “query artikelen”) die voldoen aan de inclusiecriteria voor de literatuurreview (138). Op basis van deze publicaties worden twee verschillende zoekstrategieën uitgevoerd: (1) Een “citation” zoekstrategie, die alle artikelen identificeert die een query artikel citeren of geciteerd worden door het query artikel; (2) Een “co-citation” zoekstrategie, die kijkt naar de referentielijst van de query artikelen en vervolgens bepaalt welke artikelen in de referentielijst het vaakst met elkaar geciteerd worden (138).

Voor de selectie van query artikelen werd een uitgebreide discussie gehouden onder vier experts (tevens projectleden), waarbij een vijftal maatschappelijke implicaties werden geïdentificeerd (medicalisatie, stigmatisatie, discriminatie, toegang en kosten). Op basis van deze vijf implicaties werden query artikelen geselecteerd die deze implicaties beschreven (12,41,48,59,113). Vervolgens werden de citation en co-citation zoekstrategieën op deze query artikelen uitgevoerd. De search werd uitgevoerd in Oktober 2020.

Artikelselectie

De selectie van artikelen werd onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door twee onderzoekers, op basis van titel/abstract en vervolgens op basis van de volledige artikelen. De volgende inclusiecriteria werden gehanteerd: (1) Artikel bespreekt (potentiële) maatschappelijke implicaties van een populatiebreed aanbod van brede dragerschapsscreening; (2) Artikel beschrijft maatschappelijke implicaties van smalle/brede dragerschapsscreening in het verleden; en (3) Artikelen zijn geschreven in de Engelse taal. Artikelen die maatschappelijke implicaties van genetische screening in het algemeen beschreven werden geëxcludeerd. Er werden geen artikelen geëxcludeerd op basis van design, zowel artikelen die originele data beschreven als artikelen met secundaire designs werden geïnccludeerd. Dit omdat we hiermee een overzicht kunnen geven van alle literatuur die (potentiële) maatschappelijke implicaties beschreven, inclusief bijvoorbeeld opinieartikelen of ethische kaders.

Datasynthese

Ook de datasynthese werd uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. We maakten gebruik van narratieve synthese om de (potentiële) maatschappelijke implicaties van een populatiebreed aanbod van brede dragerschapsscreening samen te vatten. Hiervoor maakten we gebruik van een data-extractie formulier. Een codeboek werd vervolgens ontwikkeld op basis van de maatschappelijke implicaties geïdentificeerd in de artikelen geïncludeerd in deze review. We besloten geen kwaliteitsbeoordeling uit te voeren op de artikelen geïncludeerd in deze review, omdat dit een scoping review betreft.

Inclusie

De search leverde 379 artikelen op, waarvan uiteindelijk 41 artikelen in de review werden geïncludeerd. De meeste geïncludeerde artikelen zijn gepubliceerd na 2011. Er werden verschillende typen artikelen geïncludeerd om zo een zo breed mogelijk beeld te krijgen van de beschikbare literatuur over dit onderwerp, waaronder artikelen die reflecteren op een aanbod van dragerschapsscreening voor hoogrisicogroepen (44,87,94,106,117,118,139), kwantitatieve en kwalitatieve onderzoeken naar de attitudes van stakeholders ten aanzien van hoogrisico dragerschapsscreening of populatiebrede dragerschapsscreening (12, 60, 95, 102-104,107,110,121,128,130,140-142), opiniërende artikelen (43,48,96,99,105,108,109,113,114), een expert consensus artikel (40), review artikelen (36,59,97,100,143), kosten-effectiviteitsanalyses (111,112) en een sociotechnische analyse (98).

Beperkingen

In eerste instantie richtte de literatuursearch voor deze scoping review zich op populatiebrede dragerschapsscreening, maar is er vervolgens voor gekozen om ook literatuur over maatschappelijke implicaties van dragerschapsscreening programma's op basis van etniciteit of geografische afkomst mee te nemen. Hiertoe werd besloten omdat dit mogelijk wel relevant is om mogelijke maatschappelijke implicaties van populatiebrede dragerschapsscreening te identificeren. Daarbij richtte de primaire search voor de scoping review zich echter alleen op populatiebrede dragerschapsscreening, waardoor literatuur naar dragerschapsscreening op basis van etniciteit of geografische afkomst beperkt gevonden werd. Tot slot werden verschillende artikelen geïncludeerd die bevindingen beschreven van stakeholder consultaties. Mogelijk is er een selectiebias in deelnemers aan deze studies, waarbij stakeholders die bijvoorbeeld een meer uitgesproken mening hebben vaker hebben deelgenomen.

1.2. *Review psychologische implicaties*

Design

Voor de literatuurreview over psychologische implicaties van een populatiebreed ECS aanbod werd gekozen voor een systematic review, volgens de PRISMA richtlijnen (144). Deze review werd uitgevoerd door een masterstudent Geneeskunde onder supervisie van experts. De focus van de review lag op psychologische implicaties van populatiebrede screening.

Zoekstrategie

Er werd een search uitgevoerd in de volgende databases: Medline, PsycInfo en Google Scholar op basis van de volgende zoektermen: *couples, parents, expanded/universal population carrier*

screening, genetic carrier screening, psychological adaptation, psychological impact, emotional adjustment, anxiety, worry, depression, fear, guilt, en uncertainty. Daarnaast werden de referentielijsten van geïnccludeerde artikelen gescreend op relevante artikelen. De search werd uitgevoerd in maart 2021.

Artikelselectie

Als inclusiecriteria voor inclusie van artikelen in deze review werd gehanteerd: (1) Artikelen die de psychologische implicaties van populatiebrede dragerschapsscreening beschrijven, (2) Artikelen die populatiebrede dragerschapsscreening beschrijven voor autosomaal recessieve of geslachtsgebonden aandoeningen, (3) Artikelen geschreven in de Engelse taal. Artikelen werden geëxcludeerd: (1) als zij gepubliceerd waren voor 2009, aangezien een populatiebrede dragerschapsscreening hierna pas voor het eerst technisch mogelijk was en in de literatuur werd beschreven, en (2) als zij schreven over genetische dragerschapsscreening in de context van andere (dominante) erfelijke aandoeningen of over de laboratorium-aspecten van een populatiebrede dragerschapsscreening. Zowel artikelen met een kwantitatief als een kwalitatief design werden geïnccludeerd.

Datasynthese

Ook voor deze review maakten we gebruik van narratieve synthese om de psychologische implicaties van een populatiebreed aanbod van brede dragerschapsscreening samen te vatten. Hiervoor maakten we gebruik van een data-extractie formulier. Een codeboek werd vervolgens ontwikkeld op basis van de psychologische implicaties geïdentificeerd in de artikelen geïnccludeerd in deze review. Er werd een kwaliteitsbeoordeling uitgevoerd aan de hand van de MMAT voor mixed methods reviews.

Inclusie

Op basis van de zoektermen werden 687 artikelen gevonden. Van 55 artikelen werd het volledige artikel doorgenomen, waarna slechts twee artikelen aan de inclusiecriteria bleken te voldoen. Daarnaast werd een artikel geïnccludeerd middels snowballing (inmiddels geaccepteerd) en werd een ander artikel toegevoegd die bekend was onder de onderzoekers, omdat deze wel geaccepteerd was door het tijdschrift, maar nog niet online gepubliceerd was. Van de vier artikelen die uiteindelijk geïnccludeerd werden, beschreven twee artikelen een mixed-methods studie (84), één artikel een kwantitatieve studie (92) en één artikel een kwalitatieve studie (93). Twee artikelen beschreven studies die waren uitgevoerd in de Verenigde Staten (91, 93); de andere twee artikelen beschreven studies uitgevoerd in Nederland (84, 92).

Beperkingen

Allereerst is de selectie en de kwaliteitsbeoordeling bij deze review met name uitgevoerd door één onderzoeker, alhoewel dit wel ondersteund werd door twee experts. Daarnaast werd de zogenoemde Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) gebruikt voor de kwaliteitsbeoordeling, omdat er verschillende designs werden geïnccludeerd in de review. De interpretatie van de criteria van MMAT zijn echter gecompliceerd (145).

2. Perspectief van professionals

2.1. Online focusgroep studie

Design

Er werd gekozen voor een kwalitatief design, middels focusgroepen, om de verschillende perspectieven van huisartsen en verloskundigen te exploreren. Er werd gekozen voor online focusgroepen om deelname van huisartsen en verloskundigen uit verschillende regio's te stimuleren en dit het meest wenselijk was vanwege COVID-19.

Participanten & werving

Huisartsen en verloskundigen werden geworven via relevante Nederlandse beroepsorganisaties. Om deelname aantrekkelijker te maken, werd voorafgaand aan de focusgroepen door klinisch geneticus en projectlid dr. P. Lakeman geaccrediteerd onderwijs gegeven over hemoglobinoopathiën en preconceptie dragerschapsonderzoek voor hoogrisicogroepen. Daarnaast kregen deelnemers een vergoeding voor deelname. Huisartsen en verloskundigen die per e-mail hun interesse in deelname uitten, kregen aanvullende informatie voor deelname en werden schriftelijk (in reactie op de e-mail) . In totaal zijn twee focusgroepen georganiseerd met huisartsen (i.o.; N=14) en verloskundigen (i.o.; N=15). Tabel 1 toont een aantal kenmerken van deelnemers aan de focusgroepen.

Dataverzameling

De focusgroepen werden ofwel in een synchrone ofwel een asynchrone vorm gehouden, afhankelijk van de voorkeur van deelnemers. In de synchrone focusgroepen werden deelnemers gedurende 1.5 uur bevraagd middels het medium Cisco Webex. Deze focusgroepen werden opgenomen en verbatim getranscribeerd, met toestemming van de deelnemers. In de asynchrone focusgroepen werden deelnemers gedurende zeven dagen gevraagd om elke dag een of twee vragen te beantwoorden middels de online tool at www.focusgroupit.com. Beide groepen werden begeleid door een moderator. Ook een observator was aanwezig bij elke groep.

In de focusgroepdiscussie werd een semi-gestructureerde topiclijst gebruikt, gericht op de volgende onderwerpen: (1) Attitude ten aanzien van populatiebrede dragerschapsscreening; (2) Gedachten over de ethische aspecten en implicaties van een populatiebrede dragerschapsscreening; (3) Gedachten over de positie van populatiebrede dragerschapsscreening ten opzichte van de huidige screeningsketen rondom zwangerschap en geboorte; en (4) Gedachten over hoe, als er een aanbod komt, populatiebrede dragerschapsscreening, zou moeten worden geïmplementeerd. Deze topiclijst werd ontwikkeld op basis van literatuur en de expertise van projectleden, waaronder ethici, sociaal onderzoekers en klinisch genetici. De focusgroepen werden gehouden tussen December 2020 en Januari 2021.

Data analyse

Transcripten van de focusgroepen werden geanalyseerd op basis van de principes van thematische analyse. Initiële codering werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Vervolgens werd een codeboek ontwikkeld, dat bediscussieerd werd onder projectleden. Transcripten werden na vaststelling van het codeboek herlezen om te checken

of er geen relevante bevindingen werden gemist. Hoofd- en subthema's werden vervolgens afgeleid uit het codeboek.

Tabel 1 Sociodemografische kenmerken deelnemers focusgroepen huisartsen en verloskundigen

	Huisartsen n=14	Verloskundigen n=15
Kenmerken	N (%)	N (%)
<i>Geslacht</i>		
Man	7 (50.0)	0 (0.0)
Vrouw	7 (50.0)	16 (100.0)
<i>Werkervaring</i>		
In opleiding	5 (35.7)	7 (43.8)
1-5 jaar	4 (28.6)	3 (18.8)
6-10 jaar	0 (0.0)	0 (0.0)
11-20 jaar	1 (7.1)	1 (6.3)
21-30 jaar	3 (21.4)	3 (18.8)
>30 jaar	1 (7.2)	2 (12.5)
<i>Regio praktijk</i>		
Noord-Nederland	10 (71.4)	7 (43.8)
West-Nederland	0 (0.0)	6 (37.5)
Zuid-Nederland	1 (7.1)	0 (0.0)
Oost-Nederland	2 (14.3)	1 (6.3)
Midden-Nederland	1 (7.1)	2 (12.5)
<i>Type praktijk</i>		
Stad	5 (35.7)	8 (50.0)
Platteland	9 (64.3)	6 (37.5)
Onbekend	0 (0.0)	2 (12.5)
<i>Aantal patiënten huisartsenpraktijk</i>		
1500-2500 patiënten	5 (3.6)	
2500-3500 patiënten	6 (42.9)	
>3500 patiënten	3 (10.3)	
<i>Aantal patiënten verloskundigenpraktijk</i>		
100-200 patiënten		6 (40.0)
200-300 patiënten		2 (13.3)
300-400 patiënten		3 (20.0)
>400 patiënten		5 (33.3)
<i>Aanbod van preconceptiezorg in praktijk</i>		
Ja	2 (14.3)	7 (43.8)
Nee	12 (85.7)	9 (56.3)

Beperkingen

Allereerst hebben 3/14 huisartsen die deelnamen aan de focusgroepen, eerder populatiebrede dragerschapsscreening aangeboden in het kader van de pilot in het UMCG (127). Daardoor is er mogelijk sprake van een selectiebias. Daarnaast namen met name huisartsen en verloskundigen uit Noord-Nederland deel. Gezien mogelijke verschillen in attitudes tussen zorgverleners werkzaam in verschillende regio's, kan dit ook de bevindingen beïnvloed hebben. Tot slot zou de onderwijssessie door een van de projectleden mogelijk de attitudes van deelnemers kunnen hebben beïnvloed, al was het onderwijs niet gericht op populatiebrede dragerschapsscreening.

2.2. Interviewstudie met zorgverleners binnen de fertiliteit

Design

Ook voor het exploreren van de attitudes van zorgverleners die werkzaam waren binnen de fertiliteit werd gekozen voor een kwalitatief design, door middel van semi-gestructureerde interviews (uitgevoerd tussen mei 2020 en januari 2021).

Participanten & werving

Er werden verschillende typen verloskundig zorgverleners gevraagd voor deelname door via verschillende fertiliteitsklinieken in Nederland. 31 zorgverleners werden benaderd voor een interview, en uiteindelijk namen 20 zorgverleners deel: gynaecologen (N=11), verloskundig endocrinologen (N=7), verpleegkundig specialist werkzaam in de fertiliteitszorg (N=1) en een klinisch embryoloog (N=1). Participanten waren werkzaam in academische centra (N=13), perifere zorginstellingen (N=4) en onafhankelijke klinieken (N=3). Tabel 2 toont een aantal kenmerken van deelnemers aan de interviews.

Tabel 2 Sociodemografische kenmerken deelnemers interviews zorgverleners binnen de fertiliteit, n=20

Kenmerken	N (%)
<i>Geslacht</i>	
Man	7 (35)
Vrouw	13 (65)
<i>Type kliniek</i>	
Academisch ziekenhuis	13 (65)
Privé kliniek	4 (20)
Perifeer ziekenhuis	3 (15)
<i>Specialisme</i>	
Gynaecologie	11 (55)
Reproductieve Endocrinologie	7 (35)
Verpleegkundig specialist fertiliteit	1 (5)
Klinische embryologie	1 (5)
<i>Werkervaring</i>	
< 10 jaar	6 (30)
10 - 20 jaar	7 (35)
> 20 jaar	7 (35)

Dataverzameling

Interviews werden online of telefonisch gehouden. Een semi-gestructureerde topiclijst werd ontwikkeld, gericht op de componenten zoals beschreven in de Theoretical Domains Framework (TDF) “capability”, “opportunity” en “motivation”.

Data analyse

Interviews werden verbatim getranscribeerd en geanalyseerd. Interview analyse werd uitgevoerd op basis van de principes van het TDF, waarmee verschillende argumenten rondom attitudes en gedrag van zorgverleners, in dit geval ten aanzien van betrokkenheid bij aanbod van brede dragerschapsscreening, geëxploreerd werden. De eerste vier interviews werden gecodeerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar om de interne validiteit te verhogen. Op basis daarvan werden de andere interviews geanalyseerd.

Beperkingen

Deelnemers werden benaderd via snowballing; dit kan wellicht geleid hebben tot het includeren van deelnemers met gelijksoortige attitudes ten aanzien van (populatiebrede) dragerschapsscreening. Daarnaast waren de meeste deelnemers werkzaam in academisch medische centra, ten opzichte van perifere medische centra en fertilitateitsklinieken. Tot slot werd een deel van de interviews vanwege COVID-19 telefonisch gehouden, hetgeen mogelijk non-verbale communicatie tijdens de interviews kan hebben bemoeilijkt.

3. Perspectief van (ouders van) patiënten

3.1. *Vragenlijststudie onder (ouders van) patiënten met autosomaal of X-gebonden recessieve aandoeningen*

Design

De attitude van (ouders van) patiënten met genetische aandoeningen ten aanzien van preconceptionele dragerschapsscreening werd onderzocht met behulp van een cross-sectionele vragenlijst. Gezien de snelle toename van het aantal aandoeningen opgenomen in ECS panels wereldwijd, hebben wij de perspectieven van (ouders van) patiënten met verschillende aandoeningen, variërend in ziekte-ernst van matig tot ernstig, onderzocht.

Participanten & werving

De werving van (ouders van) patiënten vond plaats in samenwerking met de VSOP: Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen, waarbij circa 100 patiënten- en ouderorganisaties zijn aangesloten. Leden (≥ 18 jaar) van specifieke patiënten- en ouderorganisaties voor autosomaal recessieve of X-gebonden aandoeningen, maar niet voor autosomaal dominante aandoeningen, werden uitgenodigd om deel te nemen aan de online vragenlijst. Oproepen voor respondenten werden geplaatst in de nieuwsbrieven en social media pagina's (Twitter en Facebook) van de organisaties. De oproepen bevatten basisinformatie over dragerschapsscreening en reproductieve opties, en het doel van het onderzoek. Tabel 3 toont de kenmerken van de deelnemers aan de vragenlijst.

Tabel 3 Sociodemografische kenmerken (ouders van) mensen met een recessieve aandoening

	Mensen met een recessieve aandoening (n=86)	Ouders van kind met een recessieve aandoening (n=109)	Ouders van kind met down syndroom (n=89)
Kenmerken	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Leeftijd; gemiddelde (SD)</i>	41.30 (14.02)	43.50 (11.58)	46.40 (7.96)
18-30	20 (23.3)	8 (7.3)	2 (2.2)
31-45	38 (44.2)	62 (56.9)	41 (46.1)
46->60	28 (32.6)	39 (35.8)	46 (51.7)
<i>Geslacht</i>			
Man	14 (16.3)	8 (7.3)	2 (2.2)
Vrouw	70 (81.4)	100 (91.7)	87 (97.8)
Anders	2 (2.3)	1 (0.9)	0
<i>Opleiding</i>			
Laag	3 (3.5)	6 (5.5)	0
Midden	32 (37.2)	27 (24.8)	29 (32.6)
Hoog	51 (59.3)	74 (67.9)	60 (67.4)
Wil ik niet zeggen	0	2 (1.8)	0
<i>Kerkelijke achtergrond</i>			
Nee	58 (67.4)	79 (72.5)	52 (58.4)
Ja	28 (32.6)	30 (27.5)	37 (41.6)
<i>Burgerlijke staat</i>			
Vrijgezel	20 (23.3)	11 (10.3)	6 (6.7)
Relatie	66 (76.6)	95 (88.2)	83 (93.3)
Wil ik niet zeggen	0	1 (0.9)	0
Missing	0	2 (1.8)	0
<i>Kinderwens</i>			
Ja	26 (30.2)	19 (17.4)	9 (10.1)
Nee	50 (58.1)	82 (75.2)	80 (89.8)
Weet ik (nog) niet	10 (11.6)	8 (7.3)	0
<i>Ziekte ernst</i>			
Mild	42 (48.4)	40 (36.7)	n.a.
(Zeer) ernstig	44 (51.2)	69 (63.3)	n.a.
<i>Mijn ziekte/de ziekte van mijn kind is ernstig</i>			
(Helemaal) eens	62 (72.1)	96 (88.1)	13 (14.6)
Neutraal	13 (15.1)	8 (7.3)	12 (13.5)
(Helemaal) oneens	11 (12.8)	5 (4.6)	64 (71.9)

Dataverzameling

In totaal hebben 109 ouders en 86 mensen met verschillende recessieve aandoeningen deelgenomen aan de vragenlijststudie. Een vragenlijst werd speciaal voor deze studie ontwikkeld door een multidisciplinair onderzoeksteam (klinisch genetici, gezondheidswetenschappers, psycholoog, een ethicus en een vertegenwoordiger van patiëntenorganisatie) en op basis van de literatuur (120,121,146) (zie Kader 1 voor de

introductie van de vragenlijst). De volgende variabelen zijn gemeten met de vragenlijst: attitudes en intenties ten aanzien van populatiebrede dragerschapsscreening, verwachte voor- en nadelen van populatiebrede dragerschapsscreening, waargenomen ernst van de aandoening, bekendheid met dragerschapstesten en sociodemografische variabelen (opleidingsniveau, geslacht, leeftijd, geloof).

Kader 1 *Introductie vragenlijst*

Introductie van de vragenlijst

Waarom deze studie?

Het is mogelijk om tijdens de zwangerschap te laten onderzoeken hoe groot de kans is op een kind met downsyndroom, zoals met een niet-invasieve prenatale test (NIPT). Voor een aantal andere aandoeningen (hier valt downsyndroom niet onder) is het mogelijk om al vóór de zwangerschap te laten onderzoeken of er sprake is van een verhoogde kans op een kind met een erfelijke aandoening. Dit kan met een dragerschapstest.

Op dit moment is er discussie in Nederland over een **aanbod van een dragerschapstest aan alle paren met een kinderwens**. Uw ervaring met downsyndroom en/of testen tijdens de zwangerschap kan bijdragen aan deze discussie. We horen graag hoe u hierover denkt. Sommige ouders willen het liefst alles weten - voor of tijdens de zwangerschap - en andere ouders willen dat liever niet weten. Met deze vragenlijst wordt onderzocht of een zogenaamde dragerschapstest **wel** of **niet** wenselijk is.

U ontvangt deze vragenlijst omdat de mening van ouders van mensen met downsyndroom hierbij belangrijk is. De vragenlijst is voor mensen met en zonder kinderwens.

Wat is autosomaal recessief?

Een autosomaal recessieve aandoening kan iemand alleen krijgen als beide ouders ('de dragers') hetzelfde gen met een mutatie ('fout') doorgeven. De ouders zelf hebben de aandoening niet, maar hebben wel 25% (1 op 4) kans op het krijgen van een kind met die aandoening. Klik [hier](#) voor meer informatie.

Voorbeelden: Taaislijmziekte (cystic fibrosis), sikkelcelziekte en de meeste stofwisselingsziektes.

Wat is X-gebonden (geslachtsgebonden) recessief?

In sommige families krijgen alleen jongens een bepaalde erfelijke aandoening. Ze erven deze van hun moeder. Vrouwen kunnen dus drager zijn van een ernstige erfelijke aandoening, zonder dat zij daar zelf klachten van ervaren. Haar zoons hebben 50% (1 op 2) kans op de aandoening. Soms is het bekend dat er zo'n erfelijke aandoening in de familie aanwezig is, maar lang niet altijd. Klik [hier](#) voor meer informatie.

Voorbeelden: Hemofilie, Duchenne en Fabry.

In de vragenlijst gebruiken we de verzamelterm '(autosomaal) recessieve aandoeningen'. Hiermee bedoelen we autosomaal recessieve aandoeningen én X-gebonden recessieve aandoeningen.

Data analyse

Beschrijvende analyses werden gebruikt voor de sociodemografische kenmerken (opleidingsniveau, leeftijd, geslacht, godsdienst, burgerlijke staat) en de ernst van de aandoening (mild en ernstig). Het opleidingsniveau werd ingedeeld in laag, gemiddeld en hoog, overeenkomstig de International Standard Classification of Education (ISCED), 2011). Leeftijd werd ingedeeld in vier groepen: 18-30, 31-45, 46->60 jaar. Vergelijkingen tussen subgroepen (patiënt vs ouder en minder ernstig versus (zeer) ernstig werden gemaakt met behulp van Chi-Square tests voor categorische variabelen en Independent Sample t-tests en voor continue

variabelen. Met behulp van bestaande criteria hebben wij de ernst van de aandoeningen van de (ouders van) mensen met een recessieve aandoening geclassificeerd in minder ernstig of (zeer) ernstig. Vervolgens hebben wij subgroepanalyses uitgevoerd voor ouders vs. mensen met een recessieve aandoening en minder ernstige aandoeningen vs. (zeer) ernstige aandoeningen. Er werden meervoudige logistische regressieanalyses uitgevoerd om na te gaan of het zijn van patiënt of ouder, leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, burgerlijke staat, godsdienst, waargenomen ernst en (medisch gedefinieerde) ernst van de aandoening geassocieerd waren met 'houding tegenover populatiebrede dragerschapsscreening' en 'proportionaliteit van populatiebrede dragerschapsscreening'. De houding ten opzichte van dragerschapsscreening werd gedichotomiseerd in score 0 (negatief/weet niet) en score 1 (positief).

Beperkingen

De gegevens over de aandoeningen van de respondenten werden door de respondenten zelf verstrekt. De respondenten beschreven niet altijd het type van hun aandoeningen of wisten niet helemaal zeker welke aandoening zij of hun kind hadden. Bovendien werden de respondenten geworven via patiëntenorganisaties, wat tot vertekening kan hebben geleid aangezien de mensen die hebben deelgenomen waarschijnlijk ook meer belangstelling hebben voor dit onderwerp.

3.2. Vragenlijststudie onder ouders van kinderen met downsyndroom

Design

De attitude van ouders van kinderen met downsyndroom ten aanzien van preconceptionele dragerschapsscreening werd onderzocht met behulp van een cross-sectionele vragenlijst.

Participanten & werving

De werving van ouders van kinderen met downsyndroom vond plaats in samenwerking met de Nederlandse patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen (VSOP), waarbij 90 patiënten- en ouderorganisaties zijn aangesloten, Stichting Downsyndroom en Stichting De Upside van Down en betrokken kinderartsen. Oproepen voor respondenten werden geplaatst in de nieuwsbrieven en op social media pagina's (Twitter en Facebook) van de betreffende organisaties. De oproepen bevatten basisinformatie over dragerschapsscreening en reproductieve opties, en het doel van het onderzoek. Tabel 3 toont de kenmerken van de deelnemers aan de vragenlijst.

Dataverzameling

Een vragenlijst werd speciaal voor deze studie ontwikkeld door een multidisciplinair onderzoeksteam (klinisch genetici, gezondheidswetenschappers, psycholoog, een ethicus en een vertegenwoordiger van patiëntenorganisatie) en op basis van de literatuur (120,121,146).

Data analyse

Beschrijvende analyses werden gebruikt voor de sociodemografische kenmerken (opleidingsniveau, leeftijd, geslacht, godsdienst, burgerlijke staat) en de antwoorden op de vragen over attitudes en intenties ten aanzien van populatiebrede dragerschapsscreening.

Beperkingen

De respondenten zijn geworven via patiëntenorganisaties, wat tot vertekening kan hebben geleid aangezien de mensen die hebben deelgenomen waarschijnlijk ook meer belangstelling hebben voor dit onderwerp.

4. Perspectief van burgers

4.1. Focusgroep onderzoek onder leden van de algemene bevolking/mensen met een lage sociaal economische status

Design

Op 20 mei 2021 werd een groeps gesprek gehouden om het aanbod van dragerschapsscreening in Nederland te bespreken. Het doel van de bijeenkomst was om de mening van burgers (en met name de doelgroep: mensen met een kinderwens) ten aanzien van een populatiebreed aanbod van dragerschapsscreening in Nederland in kaart te brengen. Het groeps gesprek werd georganiseerd als aanvulling op een stakeholdersmeeting met professionals op 8 april 2021.

Participanten & werving

In totaal namen 15 burgers (waarvan 10 vrouwen en 5 mannen) deel aan het groeps gesprek. De werving van 14 deelnemers vond plaats in samenwerking met CG research⁴⁰. Ook nam er één vertegenwoordiger van Expertisecentrum Sterk uit Armoede deel aan het groeps gesprek⁴¹. De deelnemers van CG research waren tussen de 27-39 jaar oud en hadden de volgende opleidingsniveaus: MAVO, HAVO en MBO niveau 4. Dertien deelnemers hadden een kinderwens. De deelnemer van Sterk uit Armoede was 60 jaar oud.

Dataverzameling

Voor de dataverzameling werd gekeken naar de ervaringen met eerder gehouden focusgroepen met burgers over dragerschapsscreening (119). Deelnemers werd gevraagd na te denken over de volgende vragen met betrekking tot een populatiebreed aanbod van dragerschapsscreening in Nederland: (1) Wat vind u van deze dragerschapstest? Wat zijn voordelen? Wat zijn nadelen?; (2) Zou u zelf een test willen laten doen? Waarom wel of niet?; (3) Denkt u dat mensen in Nederland deze test een goed idee vinden?; (4) Wat kunnen gevolgen zijn (positief/negatief) van zo'n test in Nederland?; (5) Zou iedereen moeten weten over deze test?; (6) Hoe moet dit worden aangeboden? Door wie? Aan wie? Wanneer?; en (7) Wie moet de test betalen? Moeten mensen (mee)betalen?

Data analyse

De groepen werden genotuleerd door twee observatoren. Op basis van de notulen is een verslag gemaakt.

⁴⁰ CG Research is een online internetbureau (www.cgresearch.nl/online-onderzoek/).

⁴¹ Sterk uit Armoede is een 'emancipatiebeweging' van, voor en door de mensen in armoede (www.sterkuitarmoede.nl/over-ons/).

Beperkingen

Deelnemers werden benaderd via het onderzoeksbureau CG research. Hierin zit mogelijk een selectiebias, gezien mensen die interesse hebben in deelname aan onderzoek naar gezondheidsvraagstukken zich mogelijk eerder inschrijven bij dergelijke onderzoeksbureaus. Daarnaast is er een verslag gemaakt van de focusgroepen en is er geen kwalitatieve analyse van de focusgroepen gedaan. Hierdoor zijn mogelijk relevante bevindingen gemist.

5. Perspectief stakeholders

5.1. Scenario-ontwikkeling

Vragenlijst

Voorafgaand aan de stakeholdersbijeenkomst (gehouden op 8 april 2021) vroegen wij de aanwezigen een digitale vragenlijst in te vullen. Deze vragenlijst had als doel om te inventariseren welke onderwerpen (met name) van belang zijn voor de ontwikkeling van de verschillende scenario's en potentiële betrokken stakeholders. De stakeholders werd gevraagd hoe wenselijk of onwenselijk zij kenmerken vonden van verschillende scenario's. Op basis van de vragenlijst en discussie onder de projectleden zijn verschillende scenario's ontwikkeld die vervolgens zijn bediscussieerd in de stakeholdersbijeenkomst (Kader 2).

5.2. Stakeholdersbijeenkomst

Deelnemers

Er werd voorafgaand aan de stakeholdersbijeenkomst een lijst opgesteld met genodigden (zie bijlage 1), waarbij er een verdeling werd gemaakt tussen: 1) zorg- (verloskundigen, huisartsen, kinderartsen, fertilitateitsartsen, gynaecologen, jeugdartsen, klinisch genetici en een psycholoog), 2) laboratorium professionals (werkzaam bij de klinisch genetische laboratoria), 3) experts op gebied van sociologie, ethiek en juridische zaken, en overheidsinstanties, en 4) consumenten/patiëntenorganisaties. Daarnaast werden de leden van de Project Oversight Committee (POC) uitgenodigd om als toehoorder aan te sluiten. Twee POC leden zijn gevraagd om actief deel te nemen aan de discussies vanuit consumenten/publiek perspectief, waarvoor zij toestemming gaven. In totaal hebben 43/58 (74%) stakeholders toegezegd aanwezig te zijn. Stakeholders die wel uitgenodigd, maar niet aanwezig waren, zijn: psycholoog, de Patiëntenvereniging Stofwisselingsziekten (VKS), de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS), Expertisecentrum Pharos, Stichting ABC, Dona Daria, de Gezondheidsraad, het Verbond van Verzekeraars en Jeugdartsen Nederland (AJN). De uiteindelijke deelnemerslijst is weergegeven in Tabel 4.

Procedure

De stakeholdersbijeenkomst werd online gehouden, middels het platform Zoom. De consultatie was opgedeeld in een korte introductie, een discussie in subgroepen en een plenaire discussie. Stakeholders werden uitgenodigd per e-mail.

Kader 2 Scenario's zoals besproken in de stakeholdersbijeenkomst

SCENARIO 1: GEEN DRAGERSCHAPSSCREENING

Er wordt helemaal geen dragerschapsscreening aangeboden. Een dragerschapstest is alleen beschikbaar voor mensen met een recessief erfelijke aandoening in de familie (ook in de vorm van 'cascade-onderzoek') en beperkt zich tot de aandoening die in die familie voorkomt.

SCENARIO 2: AANBOD AAN HOGRISICOGROEPEN

Dragerschapsonderzoek wordt aangeboden aan mensen met een kinderwens die in een hoogrisicogroep⁴² vallen. Dit betreft een 'opportunistisch aanbod': hierbij maken zorgverleners gebruik van de gelegenheid ('opportunity') die zich voordoet om dragerschapsonderzoek aan te bieden aan mensen die zich, om welke andere reden dan ook, bij hen melden.

SCENARIO 3: HOGRISICOGROEPEN EN BESCHIKBAAR OP VERZOEK (HUIDIGE SITUATIE)

Dragerschapsonderzoek wordt aangeboden aan mensen met een kinderwens die in een hoogrisicogroep² vallen en die zich om welke reden dan ook bij een zorgverlener melden. Daarnaast is dragerschapsscreening voor anderen die dat wensen beschikbaar als zij daar zelf om vragen.

SCENARIO 4: ALS SCENARIO 3, PLUS 'OPPORTUNISTISCH' AANBOD POPULATIEBREDE DRAGERSCHAPSSCREENING AAN PAREN IN VERSCHILLENDE SETTINGS

In aanvulling op het aanbod in scenario 3 wordt dragerschapsscreening 'opportunistisch' aangeboden aan paren die zich bij een fertiliteitskliniek melden voor medische hulp bij voortplanting, bij de klinische genetica voor reproductieve counseling of bij kinderwensspreekuren voor preconceptiezorg.

SCENARIO 5: POPULATIEBREED - PRECONCEPTIONEEL

Dragerschapsscreening wordt programmatisch aangeboden (zoals bij landelijk bevolkingsonderzoek) aan alle mensen met een kinderwens. Het gaat om een preconceptioneel aanbod, dat wil zeggen dat getracht wordt paren te bereiken die nog niet zwanger zijn. Als vangnet kunnen ook paren die al zwanger zijn, van het aanbod gebruik maken.

SCENARIO 6: POPULATIEBREED - PRENATAAL

Dragerschapsscreening wordt programmatisch aangeboden (zoals bij landelijk bevolkingsonderzoek) tijdens de zwangerschap.

⁴² Met hoogrisicogroepen wordt bedoeld: paren (en individuen) die op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguïniteit (bijv. neef-nicht relatie) een hogere kans hebben om een drager of dragerpaar te zijn van één of meerdere (specifieke) autosomaal recessieve aandoeningen *ten opzichte van* het algemene populatierisico om drager of dragerpaar te zijn. Zie richtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preconceptie_dragerschapsonderzoek_pdo_voor_hoogrisicogroepen/startpagina_-_pdo.html

- A) Discussie in subgroepen: Om voldoende input te krijgen, werden de stakeholders opgedeeld in 6 heterogene subgroepen (middels break-outsessies) met elk rond de 6-7 deelnemers. Stakeholders bespreken de wenselijkheid van deze verschillende scenario's en bediscussiëren hoe je minder wenselijke (aspecten binnen de) scenario's zou kunnen verbeteren. Tijdens de break-outsessies werd aan de deelnemers gevraagd te reageren op 2 of 3 van de in totaal 6 scenario's, aan de hand van volgende subvragen: (1) Wat vindt u vooral positief hieraan? Wat vindt u met name negatief hieraan? (2) Welke maatschappelijke en welke individuele gevolgen verwacht u? (3) Wegen de door u benoemde voordelen op tegen de nadelen? (4) Wie zou in uw ogen bij voorkeur verantwoordelijk moeten zijn voor de uitvoering? (5) Hoe zou de financiering geregeld moeten worden en waarom? (6) Hoe kunnen de scenario's verder aangevuld/verbeterd worden? De scenario's (korte beschrijving en tabel) werden van tevoren naar deelnemers worden opgestuurd; deelnemers werden gevraagd zich hier enigszins in te verdiepen, zodat zij tijdens de discussie met hun mededeelnemers snel kunnen bepalen welke scenario's zij willen discussiëren. De discussie in subgroepen werd geleid door een moderator (één van de projectleden). Ter verslaglegging van de discussies in subgroepen werd een notulist (één van de projectleden) aanwezig zijn en werden de sessies opgenomen met behulp van de 'record' optie in Zoom, waarvoor deelnemers vooraf om toestemming werd gevraagd. Een deelnemer van elke subgroep werd gevraagd om later in de plenaire discussie het besprokene terug te koppelen.
- B) Plenaire discussie: De belangrijkste discussiepunten (max. 2; met focus op controverses) van de discussie van alle subgroepen worden kort door een deelnemer van elke subgroep in de plenaire discussie ingebracht. De plenaire discussie wordt geleid door de voorzitter. Daarnaast worden deelnemers gevraagd om via Mentimeter op drie vragen te reageren. Deze vragen luiden als volgt: (1) Wat is naar uw verwachting het maatschappelijk draagvlak voor een landelijk aanbod van brede dragerschapsscreening in Nederland? [*gesloten; antwoordopties: geen, heel laag, laag, niet laag/niet hoog, hoog, heel hoog*], (2) Wat zou volgens u de rol van de overheid hierbij moeten zijn? [open in tekstboxen], en (3) Moeten er volgende stappen worden gezet t.a.v. een aanbod van dragerschapsscreening in Nederland? Zo ja, welke? [open in tekstboxen]

Uitwerking verslag

Van elke subgroep werden uitgebreide notulen gemaakt door de observatoren. Deze zijn samengevoegd tot een verslag, hetgeen als member check aan de verschillende stakeholders is voorgelegd. Hieruit kwamen geen onjuistheden naar voren.

Beperkingen

Voor de stakeholdersbijeenkomst zijn een aantal zorgverleners en beleidsadviseurs uitgenodigd met ervaring in en/of belangstelling voor dragerschapsscreening. Ook was een aantal deelnemers aanwezig bij een eerdere stakeholdermeeting in 2016 (ZonMw POM project). Het is onduidelijk wat het perspectief is van zorgverleners met minder expertise en minder belangstelling. De stakeholdersbijeenkomst moest vanwege COVID-19 online plaatsvinden. Dit heeft de mogelijkheid tot discussie onder stakeholders mogelijk bemoeilijkt.

Tabel 4 Deelnemerslijst stakeholdersbijeenkomst

Deelnemer	Functie, Affiliatie
Dr. C.J. Bax	Gynaecoloog-perinatoloog, Afdeling Verloskunde, Amsterdam UMC (locatie AMC)
Dr. J.G. van Bommel	Projectmanager Genome Diagnostics, afdeling Klinische Genetica, Amsterdam UMC
Dr. H.T. Bruggenwirth	Laboratoriumspecialist, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC
E. Citak	Voorzitter, Oscar Nederland (patiëntenorganisatie voor sikkelcelziekte en thalassemie)
Dr. N. Corsten-Janssen	Klinisch geneticus, afdeling Genetica, UMCG / vertegenwoordiger Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
Drs. M. Zwart	Huisarts Dokhuis Oude Pekela
Dr. J. Smeenk	Gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis
Dr. H. van Oers	Onderzoeker / Psycholoog, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC
Drs. I. van Dijke	Onderzoeker, afdeling Klinische Genetica, Amsterdam UMC (locatie VUmc)
Dr. R.J. Galjaard	Klinisch geneticus, Klinische genetica in het Erasmus MC Sophia
J. van Geffen	Senior beleidsmedewerker, Ministerie VWS
Dr. J. Gitsels-Van der Wal	Verloskundige, Verloskundigenpraktijk La Vita / Senior onderzoeker, Academie Verloskunde Amsterdam
Dr. H. Heijboer	Kinderarts-hematoloog, afdeling Hematologie Kind, Amsterdam UMC (locatie AMC)
Dr. H. IJntema	Laboratoriumspecialist, hoofd sectie Genoomdiagnostiek, Radboudumc / Bestuurslid Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
Dr. S. Jans	Verloskundige/onderzoeker, KNOV/TNO
P. Jansen	Senior programmamanager Preventie / regio Oost, Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)
Dr. A.M.S. Joosten	Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC / afgevaardigde Werkgroep Prenatale Genetica, Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
A. Kidane	Vertegenwoordiger IXL sickle cell awareness
Dr. M. Klaassens	Kinderarts, gespecialiseerd in erfelijke en aangeboren aandoeningen, afdeling Kindergeneeskunde, Maastricht UMC+
L. Koelemeijer	Beleidsmedewerker Tweedelijns Somatische Zorg, Nederlandse Zorgautoriteit (NZa)
Dr. K. Lichtenbelt	Klinisch Geneticus, afdeling Genetica, UMCU
Dr. E. Mersy	Arts bij GGD Zuid-Limburg en Stimezo Zwolle / afgevaardigde Nederlands Genootschap van Abortusartsen (NGvA)
Prof. Dr. A. Nap	Gynaecoloog/hoogleraar Voortplantingsgeneeskunde, Radboudumc / Voorzitter pijler Voortplantingsgeneeskunde Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Mr. Dr. M.C. Ploem	Gezondheidsjurist, afdeling Public Health, Amsterdam UMC (locatie AMC)
Drs. J. Pot	Directeur Erfocentrum
Dr. L. de Jong	Huisarts, Huisartsenpraktijk Pootstraat, Delft
Drs. V.E.E.G. Ritfeld	Fertiliteitsarts, afdeling Gynaecologie/Vruchtbaarheidspolikliniek, Maasstad Ziekenhuis / afgevaardigde Vereniging van Fertiliteitsartsen (VVF)
Drs. A. Schilder	Huisarts, Huisartsenpraktijk Sombroek-Schilder
M. Shockman	Vrijwilliger OSCAR Nederland (patiëntenorganisatie voor sikkelcelziekte en thalassemie)
Dr. D. Stemerding	Onafhankelijk onderzoeker biotechnologie en samenleving/PACITA Future Panel on Public Health Genomics
K. Terbraak	Bestuurslid MaculaVereniging
Dr. O. Valkenburg	Gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Maastricht UMC+
R. Verschoof-Puite	Medisch adviseur RIVM - DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's)
Dr. M.E. Weijerman	Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Alrijne ziekenhuis
Dr. T. Wiersma	Huisarts/senior wetenschappelijk medewerker, Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)
Drs. M. Zuijderland	Wetenschappelijk docent, afdeling Ethiek, Recht & Humaniora, Amsterdam UMC (locatie VUmc)
Dr. P.J.G. Zwijnenburg	Kinderarts en klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, Amsterdam UMC (locatie VUmc)

6. Ethisch deelonderzoek

De ethische analyse voor dit project is conform de aanvraag in vier stappen uitgevoerd.

Stappen 1-2 betreffen het normatieve kader voor dragerschapsscreening. Op basis van literatuuronderzoek en ethische analyse is aangegeven over welke uitgangspunten meer of minder brede consensus bestaat en wat daarvoor de argumenten zijn. Waar relevant is tevens gebruik gemaakt van de uitkomsten van het empirische deel van het onderzoek. Gelet op de onderzoeksvragen lag de focus op de overeenkomsten en verschillen met het bestaande kader voor prenatale screening en op de relatie tussen autonomie en ouderlijke/professionele verantwoordelijkheid.

Stappen 3- 4 behelsden het beoordelen van de ethische aspecten van verschillende scenario's voor het aanbieden van dragerschapsscreening, alsmede de implicaties voor de keten van screening rond de zwangerschap. Hier is het in stap 1/2 geformuleerde kader als uitgangspunt gebruikt; de discussie is mede gevoed door de uitkomsten van het empirische deel van het onderzoek, met name de over geselecteerde scenario's gehouden stakeholdersbijeenkomst. Dit heeft geleid tot ethisch onderbouwde aandachtspunten voor mogelijke toekomstige beleidskeuzes met betrekking tot dragerschapsscreening.