

nl

samenvatting

Preconceptionele screening op dragerschap voor cystic fibrosis en hemoglobinopathieën

Een aanbod, afhankelijk van etnische origine, in een multi-etnische samenleving

Cystic fibrosis (CF) en hemoglobinopathieën (Hb-pathieën), zoals sikkelcelziekte en α - en β -thalassemie, zijn relatief veel voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen waarvoor dragerschaptesten zijn ontwikkeld. Voor autosomaal recessieve aandoeningen geldt dat er in iedere zwangerschap een kans bestaat van 1 op 4 (25%) op het krijgen van een kind met die aandoening als beide partners drager zijn van deze aandoening. Meestal weten mensen pas dat ze drager zijn, nadat de aandoening bij hun kind gediagnosticeerd is. Preconceptionele screening op dragerschap stelt toekomstige ouders in staat om een geïnformeerde reproductieve keuze te maken voordat er sprake is van zwangerschap. Het voordeel van preconceptionele screening ten opzichte van prenatale screening is dat er voor de zwangerschap meer keuzemogelijkheden zijn dan tijdens de zwangerschap: dragerparen kunnen dan niet alleen kiezen voor prenatale diagnostiek gevolgd (of niet) door zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind, maar ook voor het accepteren van het risico, het afzien van het krijgen van (meer) kinderen, adoptie, het gebruik maken van donorzaad of donor eicellen, of van pre-implantatie genetische diagnostiek. Daarnaast is er de mogelijkheid van het aanpassen van de partnerkeuze, zoals in sommige culturen niet ongebruikelijk is. In Nederland en in de meeste andere Europese landen is dragerschapscreening voor CF en Hb-pathieën geen onderdeel van de standaard zorg.

De prevalentie van autosomaal recessieve aandoeningen zoals CF en Hb-pathieën verschilt naar etnische subgroep en is afhankelijk van de oorspronkelijke afkomst van de (verre) voorouders. Zo is CF een relatief veel voorkomende aandoening onder Europeanen en hun afstammelingen, maar komt ook voor bij Noord-Afrikanen (o.a. Marokkanen), Turken en mensen afkomstig uit het Midden-Oosten. Hb-pathieën komen juist veel voor bij mensen die oorspronkelijk afkomstig zijn uit gebieden waar malaria heerst(e), bijvoorbeeld Afrika, het Middellandse Zeegebied, gedeeltes van India en Zuidoost Azië.

In de meeste (Europese) landen, waaronder Nederland, is er sprake van een multi-etnische samenstelling van de bevolking. Dit leidt ertoe dat er etnische subpopulaties bestaan met verschillende dragerschapfrequenties van CF en Hb-pathieën. Het aanbieden van dragerschapscreening voor zowel CF als Hb-pathieën aan alle toekomstige ouders in een samenleving is daarom niet

alleen kostbaar, maar ook onnodig. Een oplossing zou kunnen zijn om gericht dragerschapsscreening aan te bieden, waarbij paren die op basis van hun afkomst een verhoogd risico lopen op het krijgen van een kind met CF in aanmerking komen voor een CF dragerschapstest en paren die een verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met sikkelcelziekte en thalassemie toegang hebben tot een dragerschapstest voor Hb-pathieën. Echter, het aanbieden van dragerschapsscreening door vooraf te selecteren op oorspronkelijke afkomst zou kunnen leiden tot stigmatisatie en discriminatie. Het in eerste instantie *gecombineerd* aanbieden van beide dragerschapstesten voor zowel CF als Hb-pathieën aan alle paren met kinderwens zou daarentegen dit potentiële risico op stigmatisatie en discriminatie van subgroepen kunnen verminderen, omdat ieder paar dan het aanbod krijgt. Pas in tweede instantie zou dan moeten worden bepaald voor welke test het paar in aanmerking komt, afhankelijk van de oorspronkelijk afkomst, waarbij bijna ieder paar, onafhankelijk van de oorspronkelijke afkomst, in aanmerking zou komen voor een bepaalde vorm van dragerschapsscreening: voor CF, voor Hb-pathieën of voor beide aandoeningen.

De belangrijkste doelstelling van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift was om de haalbaarheid en de wenselijkheid te evalueren van preconceptionele, op oorspronkelijke afkomst gebaseerde dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën. Naast de evaluatie van een screeningstudie, waarin daadwerkelijk preconceptionele, op oorspronkelijke afkomst gebaseerde dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën werd aangeboden in een multi-etnische populatie (Deel I, Hoofdstuk 2, 3, 4 en 5), is gekeken naar andere relevante aspecten van die van belang zijn voor de beslissing om een dergelijke screening wel of niet te implementeren (Deel II). Er is gekeken naar ethische aspecten van preconceptionele dragerschapsscreening in het algemeen (Hoofdstuk 6) en naar sociotechnische aspecten van de mogelijke implementatie van preconceptionele, op oorspronkelijke afkomst gebaseerde dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën (Hoofdstuk 7). Tot slot is de testsensitiviteit van de *CFTR* mutatiepanels van de huidige veel gebruikte methoden van DNA onderzoek voor Turkse en Noord-Afrikaanse migranten in Europa onderzocht. Ten tijde van het onderzoek bestond er geen algemene setting voor conceptiezorg waarin preconceptionele dragerschapsscreening eenvoudig geïmplementeerd kon worden.

De screening studie

De haalbaarheid en wenselijkheid van preconceptionele, op oorspronkelijke afkomst gebaseerde dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën werd geëvalueerd aan de hand van een screeningstudie die werd uitgevoerd in 2005. In deze studie werd de screening aangeboden aan 9453 inwoners van Amsterdam in de leeftijd van 20 tot en met 35 jaar, waaronder 50-60% allochtonen. Tot de doelgroep behoorden personen met een partner én kinderwens. Voor aanvang van de screeningstudie werd eerst een beslis-instrument ontwikkeld dat tot doel had om vooraf te bepalen voor welke dragerschapstesten het paar in aanmerking zou komen gebaseerd op de oorspronkelijke afkomst van beide partners: voor CF, voor Hb-pathieën, voor beide aandoeningen of voor geen van beide aandoeningen. Het ontwikkelde beslisinstrument bleek een goede validiteit te hebben (Hoofdstuk 2) en werd vervolgens gebruikt tijdens de screeningstudie om te bepalen of een paar in aanmerking kwam voor de dragerschapstesten op CF en/of Hb-pathieën.

Tijdens de screeningstudie werden twee manieren van het uitnodigen van personen voor de dragerschapsscreening met elkaar vergeleken: de uitnodigingen werden verstuurd door ofwel de eigen huisarts of door de Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) van Amsterdam. Degenen die geïnteresseerd waren in deelname aan de dragerschapstest(en) moesten binnen één maand samen met hun partner een afspraak maken bij hun huisarts voor voorlichting en afname van testmateriaal (een venapunctie voor de test op Hb-pathieën en een mondspeetsel voor de CF test). Deelname was gratis. Voorwaarde voor deelname aan de dragerschapstesten was tevens deelname aan een vragenlijstonderzoek. De gegevensverzameling vond plaats met behulp van vier gestructureerde vragenlijsten, waarvan er één gebaseerd was op de Theory of Planned Behaviour. De eerste en tweede vragenlijst werden ingevuld voor en na de voorlichting bij de huisarts. De deelnemers aan de dragerschapstesten werden gevraagd om de derde en vierde vragenlijst respectievelijk een week en drie maanden na het ontvangen van de uitslag van de dragerschapstest(en) in te vullen. Als mensen wel tot de doelgroep behoorden maar geen interesse hadden in deelname aan de dragerschapstesten werden hen gevraagd of zij de eerste vragenlijst wilden invullen. De grootte van de doelgroep en de respons werden geschat aan de hand van: 1) een antwoord-formulier, en 2) een telefonische enquête die verricht werd onder een steekproef van mensen uit de groep non-respondenten.

Van de 9453 personen die een uitnodiging ontvingen, stuurden 1365 respondenten het antwoordformulier terug. Naar schatting behoorde 33% van

alle genodigden tot de doelgroep (personen met partner én kinderwens). an hen nam 3% samen met hun partner deel aan de dragerschapstesten (n=143). Er was sprake van een onderrepresentatie van genodigden van niet-westerse afkomst (n=46). Er was een hogere respons in de groep waarin de huisarts de uitnodigingen had verstuurd vergeleken met de groep waarin de GGD de uitnodigingen verstuurde (Hoofdstuk 3).

In totaal hebben 418 personen, die allen tot de doelgroep behoorden, deelgenomen aan het vragenlijstonderzoek. Van deze 418 personen zagen 247 personen direct af van deelname aan de dragerschapstesten en hebben enkel de eerste vragenlijst ingevuld. De overige 171 personen hadden wel de intentie om deel te nemen aan de dragerschapstest(en). Echter, van deze laatste groep hebben uiteindelijk 143 personen daadwerkelijk mee gedaan en zagen 28 personen in tweede instantie af van deelname, maar waren wel bereid om de eerste vragenlijst in te vullen. Een grote meerderheid van zowel de genodigden die het aanbod van screenen aannamen, als van de genodigden die het aanbod direct afwezen, hadden in het algemeen een positieve attitude ten opzichte van deelname aan de dragerschapstest(en): 98% en 83%. Van degene die het huidige aanbod om zich te laten testen op dragerschap voor CF en/of Hb-pathieën afsloegen, had 68% de intentie om in de toekomst wel deel te nemen aan dergelijke testen als deze screening routinematig aangeboden zou worden. Hun intentie om nu niet deel te nemen, werd voornamelijk beïnvloed door praktisch bezwaren: er was beperkte tijd voor deelname (43%) of deelname kostte hen teveel moeite (38%). Dit gold voor zowel de westerse als de niet-westerse deelnemers aan het vragenlijstonderzoek. Andere personen die afzagen van deelname aan de dragerschapstest(en) gaven aan dat de uitslag van de test geen invloed zou hebben op hun keuzes met betrekking tot het krijgen van kinderen. De deelnemers aan de testen rapporteerden in het algemeen geen belangrijke negatieve psychologische gevolgen, noch gevoelens van discriminatie of stigmatisatie. Echter, een minderheid (14%) van de deelnemers aan het vragenlijstonderzoek verwachtte dat dragers mogelijk gediscrimineerd zouden kunnen worden. Onder hen waren significant meer deelnemers van niet-westerse dan westerse afkomst (Hoofdstuk 4).

De deelnemers aan de dragerschapstest(en) waren in het algemeen tevreden en niemand had spijt van zijn/haar deelname. Er werden in totaal drie CF dragers en 7 Hb-pathie dragers geïdentificeerd. Er werden geen dragerparen gevonden. Drie maanden na ontvangst van de testuitslag voelde geen van de dragers zichzelf minder gezond, zes dragers waren opgelucht, en één drager was teleurgesteld en bezorgd. Vier niet-westerse dragers waren zich niet bewust van het restrisico op het krijgen van een aangedaan kind. Vijf dragers bespraken de

resultaten met familieleden (Hoofdstuk 5). In het algemeen gaven de deelnemers aan de dragerschapstest(en) aan dat de testresultaten van invloed zouden zijn geweest op hun keuzes ten aanzien van zwangerschap en het krijgen van kinderen als uit de testen was gebleken dat zij tot een dragerpaar behoorden: 27% zou overwegen om af te zien van een zwangerschap en in geval van zwangerschap zou 89% prenatale diagnostiek overwegen. Het kennisniveau over autosomaal recessieve overerving verbeterde significant na de voorlichting bij de huisarts, maar was drie maanden na ontvangst van de testuitslag weer gedaald tot het niveau van voor de afspraak bij de huisarts. De westerse deelnemers aan de dragerschapstest(en) verschilden op enkele punten van de niet-westerse testdeelnemers: zij hadden een hoger kennisniveau en waren zich vaker bewust van het feit dat er na de testuitslag sprake was van een restrisico op het krijgen van een aangedaan kind. In het algemeen leidde testdeelname niet tot gevoelens van angst, maar de westerse deelnemers scoorden wel lager op de gebruikte angstschaal dan de niet-westerse testdeelnemers (Hoofdstuk 5).

Ethische aspecten van preconceptionele dragerschapscreening op CF en Hb-pathieën

In veel Europese landen wordt discussie gevoerd over de vraag of en zo ja, hoe preconceptionele dragerschapscreening voor ernstige autosomaal recessieve aandoeningen moeten worden ingevoerd. In die discussie wordt onder andere gesproken over mogelijke nadelige en onwenselijke consequenties van een dergelijk aanbod van screening. Zo wordt genoemd dat sociale druk van de omgeving de keuzevrijheid van het individu zou beperken en ziet men deze vorm van preconceptionele zorg als een ongewenste vorm van medicalisering van de periode voor de zwangerschap. In 2003 werd een landelijke workshop georganiseerd waarin het ethische spanningsveld werd geëxploreerd tussen enerzijds het aanbieden van een vrije geïnformeerde keuze en het vergroten van de reproductieve keuzemogelijkheden, en anderzijds het beschermen van het individu tegen mogelijke ongewenste effecten van een dergelijk aanbod. Vier experts hielden een betoog over de voor- en nadelen van twee ethische hoofdthema's, te weten 'keuzevrijheid' en 'medicalisering'. Er werd geconcludeerd dat de mogelijke bedreiging van de keuzevrijheid en de medicalisering van de preconceptionele periode niet beschouwd mogen worden als overtuigende morele argumenten tegen een aanbod van preconceptionele dragerschapscreening (Hoofdstuk 6). Eén van de conclusies was dat absolute keuzevrijheid niet bestaat, omdat keuzes altijd worden gemaakt in een omgeving die ook wordt bepaald door de keuzes van anderen. Als pre-

conceptionele dragerschapscreening niet beschikbaar is, dan is er helemaal geen keuzevrijheid. Het is hierbij cruciaal dat de dragerschaptesten en de benodigde informatie voor het nemen van een geïnformeerde keuze op neutrale wijze worden aangeboden. De zorgen die men heeft ten aanzien van de medicalisering van de preconceptionele periode kunnen worden beperkt. Ten eerste door de test beschikbaar te maken op een wijze waarbij men het proces van het nemen van een geïnformeerde beslissing serieus neemt, en ten tweede door te blijven investeren in adequate sociale voorzieningen en zorg voor gehandicapten en hun families. De discussie over autonomie en medicalisering zou zich daarom vooral moeten richten op de manier waarop preconceptionele dragerschapscreening zou moeten worden aangeboden (Hoofdstuk 6).

Sociotechnische aspecten van preconceptionele dragerschapscreening op CF en Hb-pathieën

Om meer inzicht te verwerven in het proces van de mogelijke implementatie van een programma voor preconceptionele screening op dragerschap voor CF en Hb-pathieën werd een sociotechnische analyse uitgevoerd, gebaseerd op het zogenaamde dynamische *co-evolutie* model van vraag en aanbod. Het concept *co-evolutie* wil zeggen dat technologie en maatschappij ontwikkelen over de tijd en onder invloed van elkaar (Hoofdstuk 7). Daarnaast werden de implementatieprocessen bestudeerd van twee reeds bestaande gezondheidsprogramma's met vergelijkbare aspecten zoals die zich bij een programma voor preconceptionele dragerschapscreening voordoen: 1) de implementatie van het preconceptionele informatie aanbod rond het foliumzuuradvies ter preventie van neurale buisdefecten, en 2) de implementatie van de cascade screening bij familiale hypercholesterolemie, waarbij DNA onderzoek in een screeningsprogramma wordt uitgevoerd.

Het feit dat in Nederland de grote meerderheid van de zwangerschappen gepland zijn, biedt een goede gelegenheid voor de implementatie van preconceptionele dragerschapscreening op CF en Hb-pathieën, maar het bereiken van paren met kinderwens is een enorme uitdaging in afwezigheid van een algemene setting voor conceptiezorg. Verscheidene factoren dragen bij aan een mogelijk succesvolle implementatie: 1) het bestaan van sociotechnische *niches*, waarin vernieuwingen ontwikkeld en uitgetoet kunnen worden in een experimentele setting; 2) een structurele aanpak van informatievoorziening aan toekomstige ouders; 3) een partij van waaruit er een vraag naar deze vorm van screening geformuleerd wordt; 4) regelgeving van overheidswege in samenspraak met verschillende belanghebbenden; en 5) een

infrastructuur geschikt voor de screening waarin DNA-diagnostiek op grote schaal beschikbaar is. Succesvolle implementatie van preconceptionele screening op dragerschap voor CF en Hb-pathieën is afhankelijk van veranderingen op *regime* en *landschap* niveau, inclusief de realisatie van een setting voor preconceptiezorg en een duidelijk zichtbare gezondheidsautoriteit die zorg draagt voor de coördinatie, monitoring en evaluatie van een dergelijk initiatief in de gezondheidszorg (Hoofdstuk 7).

Sensitiviteit van de CF dragerschaptest voor Turken en Noord-Afrikanen

De behoefte bestond om meer inzicht te verwerven in: a) de variabiliteit van mutaties in het *CFTR* gen bij niet-westerse CF patiënten die woonachtig zijn in Europa, en b) de testsensitiviteit van de huidige veel gebruikte methoden van DNA onderzoek om CF dragers en patiënten op te sporen, onder immigranten van Turkse en Noord-Afrikaanse afkomst. Derhalve werden de artsen van 373 CF centra in heel Europa gevraagd deel te nemen aan een vragenlijstonderzoek waarin gevraagd werd of zij CF patiënten behandelden van Turkse of Noord-Afrikaanse afkomst, of er *CFTR* mutaties waren aangetoond, en zo ja welke en met welke test.

Bij de gerapporteerde CF patiënten van Turkse en Noord-Afrikaanse origine, die in Europa wonen, waren respectievelijk 31 en 26 verschillende mutaties in het *CFTR* gen aangetoond, resulterende in de identificatie van respectievelijk 64% (113/176) en 87% (118/135) van de allelen ($p < 0.001$). De testsensitiviteit van de huidige veel gebruikte methoden van DNA onderzoek om CF dragers en patiënten op te sporen, onder immigranten van Turkse en Noord-Afrikaanse afkomst, bedroeg respectievelijk 45% en 70%. Indien deze panels zouden worden uitgebreid met 13 pathogene mutaties die werden beschreven op minstens twee of meer allelen bij de CF patiënten van Turkse en Noord-Afrikaanse afkomst uit het studiecohort, zou dit leiden tot een toename van de testsensitiviteit tot respectievelijk 57% en 79%. De testsensitiviteit is daarom verre van ideaal voor screening van subpopulaties in Europa van Turkse en Noord-Afrikaanse afkomst, omdat na een negatieve testuitslag er nog steeds een behoorlijk restrisico overblijft op dragerschap. Het advies is om screening op dragerschap voor CF voor alle (sub-)populaties beschikbaar te maken voor alle paren met een verhoogd risico en daarbij de Turkse en Noord-Afrikaanse paren te informeren over de beperkte waarde van een negatieve testuitslag. In de tussentijd is het uiteraard wenselijk om te proberen de onbekende pathogene *CFTR* mutaties in deze populaties te achterhalen en om de mogelijkheden te onderzoeken om het gehele *CFTR* gen te analyseren (Hoofdstuk 8).

Conclusies

De studies die gepresenteerd worden in dit proefschrift hebben bijgedragen tot verbeterde inzichten in de haalbaarheid en wenselijkheid van preconceptionele, op oorspronkelijke afkomst gebaseerde dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën. Het bleek haalbaar om een aanbod te doen gebaseerd op de oorspronkelijke (etnische) afkomst van beide partners. Er is een beslisingstrument ontwikkeld dat kan dienen als screeningshulpmiddel om vooraf te bepalen voor welke dragerschapstesten het paar in aanmerking zou komen gebaseerd op de oorspronkelijk afkomst van beide partners: voor CF, voor Hb-pathieën, voor beiden aandoeningen of voor geen van beide aandoeningen. Verder werd de haalbaarheid aangetoond van het versturen van uitnodigingen voor deelname aan de dragerschapsscreening, van het uitvoeren van erfelijkheidsvoorlichting door de huisarts en van het laten verrichten van de dragerschapstesten.

Preconceptionele screening op dragerschap voor CF en Hb-pathieën, gebaseerd op oorspronkelijke (etnische) afkomst, bleek daarnaast ook wenselijk voor mensen die tot de doelgroep van paren met kinderwens behoorden. Hoewel het percentage daadwerkelijk deelnemers aan de dragerschapstest(en) laag was in de screeningstudie, hadden zowel de testdeelnemers, als zij die afzagen van deelname, in het algemeen een positieve attitude ten opzichte van deelname aan de dragerschapstesten voor CF en Hb-pathieën. Tijdgebrek en de mening dat deelname aan de testen teveel moeite zou kosten, waren de belangrijkste redenen om af te zien van deelname. De deelnemers aan de dragerschapstest(en) waren tevreden en geen van hen had achteraf spijt. De positieve aspecten van deelname aan preconceptionele dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën overtreffen de mogelijke negatieve aspecten. Na uitvoerige ethische exploratie werden er geen overtuigende morele argumenten tegen het aanbod gevonden, en overheersende gevoelens van stigmatisatie en/of discriminatie waren evenmin aanwezig. Op basis van de resultaten van de studies in dit proefschrift wordt aanbevolen om een meer uitgebreide screening of implementatie studie uit te voeren onder paren met kinderwens om te onderzoeken of een dergelijk aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening op CF en Hb-pathieën ook op grotere schaal haalbaar en wenselijk is in een multi-etnische samenleving. Aanbevolen wordt een dergelijke implementatie studie uit te voeren in een setting voor algemene preconceptiezorg.