

Conceptrichtlijn Preconceptioneel Dragerschapsonderzoek

10

15

20

25

INITIATIEF

Vereniging Klinische Genetica Nederland

30

IN SAMENWERKING MET

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Vereniging van Fertiliteitsartsen

35

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

45

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN PRECONCEPTIONEEL DRAGERSCHAPSONDERZOEK
© 2020

5 Vereniging Klinische Genetica Nederland
Postbus 2296, 3500 GG Utrecht
Tel. 030-6868769
secretariaat@vkgn.org
www.vkgn.org

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een
geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze,
45 hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend
na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van
tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.
Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

	Algemene inleiding	5
	Verantwoording	17
	Normatieve kader	35
5	Module 1: Definitie van hoogrisicogroepen	52
	Uitgangsvraag	52
	Inleiding	52
	Zoeken en selecteren	52
	Samenvatting literatuur	52
10	Conclusies	52
	Overwegingen	52
	Aanbevelingen	62
	Module 2: criteria en tests per hoogrisicogroep	67
	Uitgangsvragen	67
15	Inleiding	67
	Samenvatting literatuur	68
	Conclusies	68
	Overwegingen	68
	Aanbevelingen	75
20	Module 3: Individuele testuitslag versus parenuitslag	83
	Uitgangsvraag	83
	Inleiding	83
	Zoeken en selecteren	85
	Samenvatting literatuur	85
25	Conclusies	85
	Overwegingen	85
	Aanbevelingen	92
	Module 4: pre- en post-test counseling bij PDO.....	99
	Uitgangsvraag	99
30	Inleiding	99
	Zoeken en selecteren	100
	Samenvatting literatuur	100
	Conclusies	100
	Overwegingen	100

	Aanbevelingen	113
	Bijlage Leidraad verwijzersconsult, pre- en post-test counseling	117
	Bijlage 1 Notulen invitational conference	122
	Bijlage 2 Afkortingen	132
5	Bijlage 3 Disseminatie- en implementatieplan	133
	Bijlage 4 Kennislacunes	139
	Bijlage 5 Budget Impact Analyse	140

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

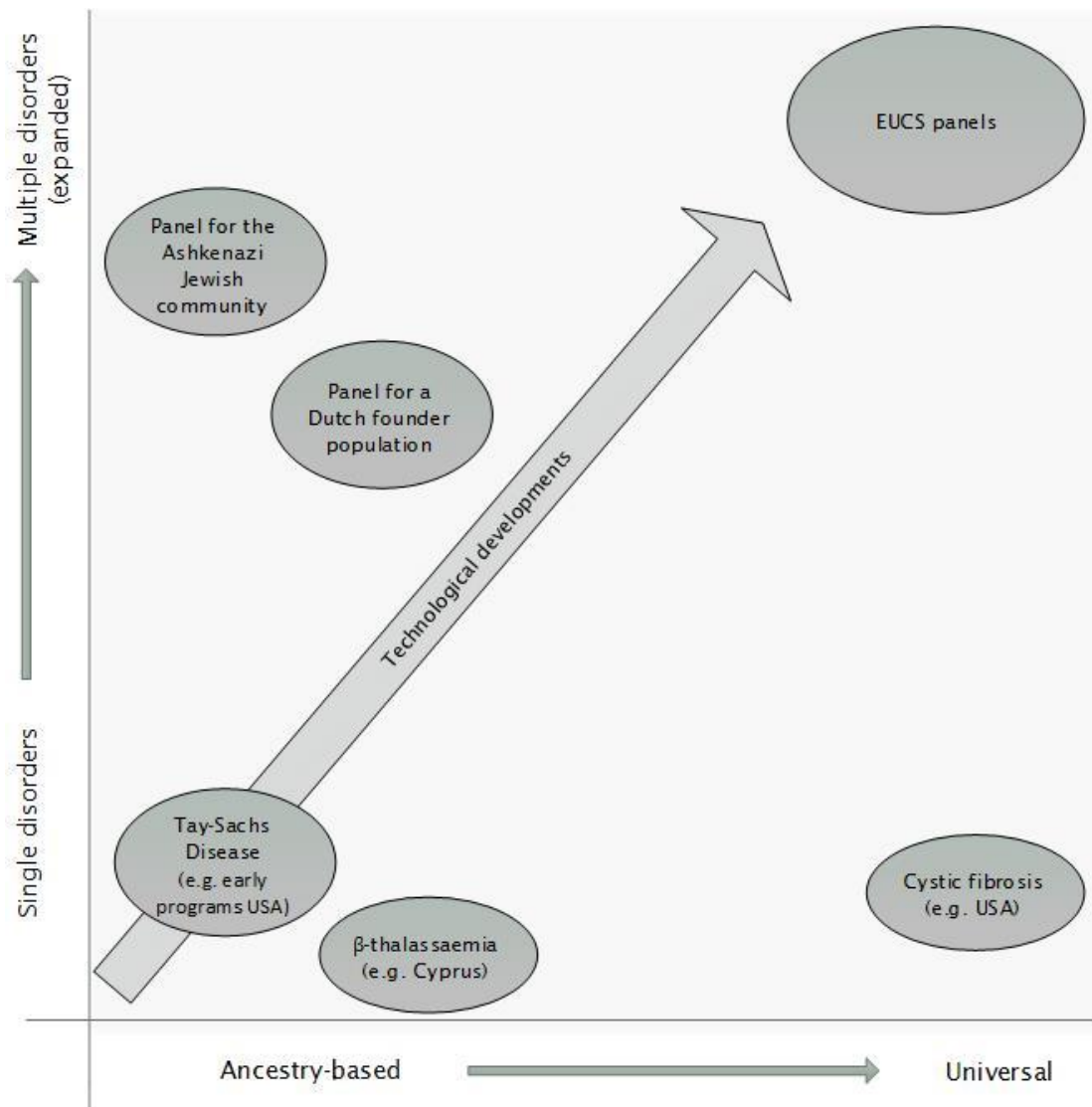
- Er zijn ongeveer 1900 autosomaal recessieve aandoeningen bekend, waarvan vele ernstig en jong tot uiting komend (Solomon, 2013; Antonarakis, 2019). Geschat wordt dat iedereen drager is van gemiddeld 20 autosomaal recessieve aandoeningen (mild tot ernstig) (The 1000 Genomes Project Consortium, 2010; Gonzaga-Jauregui, 2012; Antonarakis, 2019). Preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) stelt paren met kinderwens in staat informatie te krijgen over een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een ernstige recessieve aandoening. Als beide partners drager blijken te zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening, bestaat er in elke zwangerschap een verhoogde kans van 1 op 4 (ofwel 25%) op een aangedaan kind met deze aandoening. Indien paren deze informatie voorafgaande aan een zwangerschap hebben, kunnen zij meer geïnformeerd reproductieve beslissingen nemen en desgewenst de geboorte van een ernstig ziek kind voorkomen, dan wel zich voorbereiden op de geboorte van een aangedaan kind. In Nederland is de algemene kans om samen drager te zijn van eenzelfde autosomaal recessieve aandoening voor de gehele bevolking ongeveer 1 op 100. De kans om beide drager te zijn van dezelfde *ernstige* autosomaal recessieve aandoening is ongeveer 1 op 150 (Francioli, 2014; Plantinga, 2016). Voor deze paren is de a priori kans op een aangedaan kind per zwangerschap 1 op 600.
- Naast de gemiddelde risico's voor de gehele bevolking zijn er zogenaamde 'hoogrisicogroepen' in de populatie. Voor hen geldt dat individuen en paren uit zo'n groep een hoger dan gemiddelde kans hebben om een drager en/of dragerpaar te zijn van één of meer (specifieke) autosomaal recessieve ziekten ten opzichte van het risico dat een willekeurig paar uit de gehele bevolking heeft op die ziekte(n). Paren kunnen behoren tot een hoogrisicogroep vanwege etnische of geografische afkomst en/of vanwege consanguiniteit (partners zijn verwant). Deze hogere kans geldt ook als de aandoening nog niet eerder in de familie voorkwam. De ervaring leert dat paren uit een hoogrisicogroep zonder een positieve familieanamnese niet of onvoldoende geïnformeerd worden over de mogelijkheid om voorafgaande aan een zwangerschap na te gaan of zij (samen) drager zijn van een dergelijke ernstige (autosomaal) recessieve aandoening. Deze richtlijn beoogt hiervoor handvatten te geven.
- Binnen de klinisch genetische zorg (de VKGN en de afdelingen Klinische Genetica van de diverse UMC's), maar ook binnen de disciplines die zich bezighouden met prenatale diagnostiek en preconceptiezorg in de 1^e tot en met de 3^e lijn zijn geen nationale richtlijnen of standaarden beschikbaar met betrekking tot PDO. Er zijn bijvoorbeeld geen heldere afspraken over de indicatiestelling en het op grond daarvan (al dan niet actief) informeren over, of het aanbieden van preconceptie dragerschapsonderzoek aan paren (of individuen) met kinderwens. Recent is wel aandacht besteed aan mogelijke indicaties voor dragerschapsscreening aan hoogrisicogroepen in de Preconceptie Indicatie Lijst (College Perinatale Zorg, 2018), maar dit geeft nog onvoldoende richting aan het dagelijks handelen. De NHG-Standaard Preconceptiezorg geeft aan dat het preconceptieconsult een goed moment is om in te gaan op de mogelijkheid van dragerschapsonderzoek, zoals bijvoorbeeld voor hemoglobinoopathiën (thalassemie en sikkelcelziekte) (NHG, 2011). Dit soort consulten worden echter weinig gegeven (Vorst, 2016). Daarnaast bestaat de aanbeveling aan huisartsen om aan ouders van kinderen bij wie dragerschap voor sikkelcelziekte is aangetoond via de *hielprik* (circa 800 per jaar), PDO aan te bieden. De huisarts kan de ouders verwijzen naar de klinische genetica. In de praktijk blijkt dat dit nauwelijks gebeurt (Kaufmann, 2014).

In het buitenland bestaan al wel richtlijnen ten aanzien van het aanbieden van dragerschapstests aan de gehele bevolking of aan hoogrisicogroepen, met name gericht op de screening van één of enkele aandoeningen (Figuur 1, bladzijde 5). In de Verenigde Staten bijvoorbeeld wordt dragerschapsscreening op taaislijmziekte ofwel cystic fibrosis (CF) en spinale spieratrofie (SMA) aan alle vrouwen met kinderwens en in de vroege zwangerschap geadviseerd (ACOG, 2017b). Ook wordt screening op dragerschap van klein aantalaandoeningen in diverse hoogrisicopopulaties aangeraden, zoals bijvoorbeeld geldt voor de Ashkenazi-Joodse gemeenschap (ACOG, 2009; Gross, 2008). Daarnaast bestaan er uitgebreide internationale (o.a. Europese) richtlijnen voor de screening en diagnostiek van hemoglobinopathiën in hoogrisicopopulaties (zoals sikkelcelziekte en thalassemie), waaraan ook experts vanuit Nederland hebben gewerkt (ENERCA and TIF, 2013; Traeger-Synodinos, 2015).

In toenemende mate worden daarnaast handreikingen gedaan met betrekking tot het aanbieden van zogeheten brede dragerschapstests, aangeboden voorafgaand aan of tijdens de zwangerschap (zgn. 'expanded carrier screening': ECS) (ACOG, 2017a). Dit zijn tests waarbij, dankzij de toenemende genetische technologische ontwikkelingen, in één keer naar dragerschap van meerdere (enkele tientallen oplopend tot vele honderden) (autosomaal) recessief erfelijke aandoeningen kan worden gekeken. Een dergelijke brede test kan in principe aan elk willekeurig paar met kinderwens worden aangeboden (universeel aanbod) (Figuur 1, bladzijde 5), maar uiteraard ook aan hoogrisicogroepen.

Door de European Society of Human Genetics (ESHG) zijn Europese aanbevelingen gepubliceerd ten aanzien van een verantwoorde implementatie van dergelijke Expanded Universal Carrier Screening tests (EUCS) (Henneman, 2016) en ook de American College of Medical Genetics (Edwards, 2015) en de American College of Obstetrics and Gynaecology heeft dergelijke aanbevelingen gepubliceerd (ACOG, 2017a; ACOG, 2017b). Inmiddels worden zowel in Australië als in België populatiebrede pilots voorbereid waarbij EUCS wordt aangeboden voor vele honderden aandoeningen (PDO Australië, PDO België). Daarnaast bieden commerciële partijen ook dit soort brede EUCS tests aan, waarbij de samenstelling, zowel wat aantal als ook wat type aandoeningen en ook wat kwaliteit betreft, erg kan verschillen (Chokoshvili, 2018).

Deze richtlijn gaat echter over PDO aan hoogrisicogroepen en gaat niet over een populatiebreed aanbod. Wat betreft de samenstelling van de aandoeningen in de specifieke dragerschapstests is er in deze richtlijn voor gekozen, om per hoogrisicogroep te adviseren om alleen die specifieke ernstige autosomaal recessieve aandoeningen op te nemen in de dragerschapstest als daarvoor geldt dat de kans op dragerschap voor mensen uit die hoogrisicogroep op basis van etnische en/of geografische afkomst, (sterk) verhoogd is ten opzichte van de kans op dragerschap op die specifieke aandoening(en) bij iemand uit de gehele bevolking in Nederland.



Figuur 1. Schematisch overzicht met verschillende types van (preconceptie) dragerschapstests, met voorbeelden. Tests kunnen worden aangeboden op basis van afkomst ‘ancestry-based’ of aan elk willekeurig paar met kindwens ‘universal’ en gericht op één enkele versus meerdere ziekten tegelijk (‘expanded’). EUCS: expanded universal carrier screening (Bron: gebaseerd op figuur uit Proefschrift K. Holtkamp, 2017).

Uit onderzoek blijkt dat de Nederlandse bevolking in het algemeen, maar ook potentiële gebruikers en professionele zorgverleners positief staan tegenover dragerschapsonderzoek op autosomaal recessieve ziekten in de algemene bevolking (van den Heuvel, 2015; NIVEL, 2015; Plantinga, 2016). Hoogrisicogroepen in het bijzonder zijn positief over PDO (Holtkamp, 2016; Mathijssen, 2018). Dit hangt samen met de bekendheid met autosomaal recessieve ziekten en relatieve grote ziektelast en ernst van de betreffende aandoeningen in deze hoogrisicogroepen (Holtkamp, 2016).

Met de ontwikkeling en opkomst van (al dan niet brede) dragerschapstests binnen de Nederlandse reguliere gezondheidszorg (waarbij dit soort DNA onderzoek onder de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen, WBMV, valt, met de academische ziekenhuizen als vergunninghouders) en de commerciële beschikbaarheid van brede tests, neemt de behoefte aan nationale afstemming en beleid toe. Ook binnen andere disciplines en beroepsgroepen en -verenigingen dan de VKGN spelen vragen over beleid rond een aanbod van (brede) dragerschapstests en PDO, zoals bij de NVOG, KNOV en NHG. Hoogrisicogroepen

zijn de eerste groepen uit de algemene bevolking voor wie genoemde afstemming binnen de zorg relevant is. Dit is dan ook de ratio achter deze eerste richtlijn over PDO.

Doel van de richtlijn

- 5 De richtlijn zal handvatten bieden voor de medische indicatiestelling en dus het, al dan niet actief, aanbieden van en verwijzen voor PDO (zie definitie bladzijde 8) aan hoogrisicogroepen. Dit stelt de door de test geïdentificeerde dragerparen met kinderwens uit deze hoogrisicogroepen in staat om, op basis van informatie over hun reproductieve risico, autonome reproductieve beslissingen te nemen (bijvoorbeeld prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek, zie het Normatieve Kader). Testen gebeurt bij voorkeur voorafgaand aan een zwangerschap (preconceptioneel) om daarmee het aantal reproductieve opties zo groot mogelijk te houden.

15 De handvatten die voortkomen uit deze richtlijn zullen gebaseerd worden op de huidige wetenschappelijke, beroepsinhoudelijke en maatschappelijke inzichten, door:

1. Het definiëren van het doel van PDO voor hoogrisicogroepen.
2. Het definiëren van specifieke hoogrisicogroepen waarvoor PDO geïndiceerd is: voor hen geldt dat individuen en paren uit zo'n groep een hoger dan gemiddelde kans hebben om een drager en/of dragerpaar te zijn van één of meer (specifieke) autosomaal recessieve ziekten ten opzichte van het risico dat een willekeurig paar uit de gehele bevolking heeft op die ziekte(n), op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit.
3. Het bij patiënten/paren met kinderwens uit deze hoogrisicogroepen vaststellen van de indicaties voor het aanbieden van PDO binnen de medisch (specialistische) zorg en manieren waarop zorgverleners deze indicaties tot verwijzing kunnen herkennen en adresseren.
4. Het per hoogrisicogroep in kaart brengen van de beschikbare DNA tests en biochemische technieken voor dragerschapstests binnen in Nederland geaccrediteerde DNA laboratoria en referentielaboratoria, vallend onder de WBMV.
- 30 5. Het formuleren van de criteria (bv. ernst, prevalentie) ten aanzien van de aandoeningen die in een brede dragerschapstest moeten, mogen of kunnen worden opgenomen als deze, in verschillende situaties, binnen de medische zorg wordt aangeboden.
6. Het formuleren van de aanbevelingen op grond waarvan een keuze gemaakt kan worden voor een (bepaalde) smalle of een brede dragerschapstest.
- 35 7. Het formuleren van aanbevelingen ten aanzien van de te gebruiken technieken voor een dragerschapstest (biochemisch en/of DNA onderzoek) en aanbevelingen ten aanzien van rapportage van pathogene genvarianten en varianten in de uitslag.
8. Het formuleren van criteria op grond waarvan besloten kan worden (alleen) een parenuitslag dan wel (ook) een individuele uitslag te genereren.
- 40 9. Het vaststellen van (minimale) vereisten ten aanzien van het verwijzersconsult en van de pre-test en post-test counseling door verschillende medisch professionals, inclusief aanbevelingen voor (online) informatievoorziening.
10. Het bespreken van de ethische aspecten van een aanbod van PDO aan
- 45 hoogrisicogroepen.

Afbakening van de richtlijn

Om welke patiëntengroepen gaat het?

- Deze richtlijn gaat over preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen.
- 50 Met hoogrisicogroepen wordt bedoeld: paren (en individuen) die op basis van etniciteit of geografische afkomst en/of consanguiniteit 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). De richtlijn is gericht op paren met een kinderwens (preconceptioneel). Complex hierbij is dat “paren met kinderwens” als zodanig geen patiëntengroep is die zich primair meldt bij de 1^e lijnszorg dan wel bij een medisch specialist. Echter, deze richtlijn streeft ernaar dat paren met kinderwens uit een hoogrisicogroep die wel onder de zorg vallen van een, al dan niet direct bij reproductie betrokken, medisch specialist (voor zichzelf of voor hun kind) tijdig de mogelijkheid voor PDO krijgen aangeboden. Daarnaast betekent dit dat de 1^e lijn handvatten voor bespreking en desgewenst verwijzing zal krijgen voor die paren uit een hoogrisicogroep die nog niet in medisch specialistische zorg bekend zijn of die primair de huisarts of verloskundige bezoeken met (vragen over) kinderwens.

In de richtlijn spreken wij over *paren* met kinderwens, terwijl het feitelijk om de ‘gameten’ gaat waarmee een zwangerschap spontaan tot stand komt dan wel tot stand wordt gebracht. De richtlijncommissie is zich bewust van het feit dat deze term “paren met kinderwens” die hier verwijst naar de relatie tussen een man en een vrouw, in de huidige tijd waarin er meerdere vormen van ouderschap bestaan, restrictief is. Er zullen bijvoorbeeld ook alleenstaande vrouwen, vrouwen van onvruchtbare mannen en/of lesbische vrouwen gebruik willen maken van donorsemen, al dan niet van een bekende donor. Ook zij zouden in principe in aanmerking komen voor PDO indien de recipient tot een hoogrisicogroep behoort en de potentiële donor eveneens. In Nederland bestaan nog geen richtlijnen voor PDO met behulp van dragerschapstests in de setting van voortplantingsgeneeskunde.

Individen

Hoewel de richtlijn zich primair richt op *paren* uit een hoogrisicogroep met een mogelijke kinderwens, kan het ook gaan om het informeren en testen van *individen* (vaak vrouwen) als de partner of biologische vader in geval van zwangerschap (op dat moment) niet beschikbaar is, of als gebruik is gemaakt van donorgameten (zie boven). Dit geldt met name als bekend of waarschijnlijk is dat de partner of de donor ook tot dezelfde hoogrisicogroep behoort. Dragerschapstests aan individuen uit een hoogrisicogroep kunnen dan overwogen worden en zijn in dat geval medisch geïndiceerd (zie module 3). Voor vrouwelijke draagsters uit bepaalde hoogrisicogroepen van wie de partner of biologische vader niet beschikbaar (of onbekend) is, is prenatale diagnostiek tijdens een zwangerschap vaak wel een optie.

Zwangeren

Hoewel de richtlijn beoogt dat paren uit hoogrisicogroepen PDO aangeboden krijgen *voordat* ze aan een eventuele zwangerschap beginnen, is de praktijk dat sommige paren of vrouwen pas onder medische aandacht komen wanneer er al sprake is van een zwangerschap. Dit wordt ook gezien in het buitenland waarbij het aanbod van PDO al langer bestaat (Metcalf, 2012). Daarom bevat de richtlijn ook aanbevelingen voor het informeren van paren uit hoogrisicogroepen die inmiddels zwanger zijn (zie module 1). Het aanbod voor PDO wordt in dat geval bij voorkeur vroeg in de zwangerschap gedaan. Indien beide partners drager blijken te zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening, kunnen zij in dat geval nog in aanmerking komen voor prenatale diagnostiek. Eventuele zwangerschapsafbreking, indien gewenst, is tot 24 weken wettelijk toegestaan.

Om welke aandoeningen/ziekten gaat het?

In deze richtlijn over preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen ligt de primaire focus op het testen op dragerschap van ernstige, op de kinderleeftijd optredende (autosomaal) recessieve aandoeningen, conform een recente Europese aanbeveling (Henneman, 2016). Het gaat hier om aandoeningen waarop één of meer van de volgende kenmerken van toepassing zijn: 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.

5 In de richtlijn wordt geen exacte definitie uitgewerkt met betrekking tot het onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen.

De richtlijn beschrijft in praktische zin:

- a. welke hoogrisicogroepen in aanmerking komen voor PDO;
- 10 b. hoe zorgverleners deze groepen kunnen herkennen en aan hen (informatie over) PDO kunnen aanbieden;
- c. welk type test en analysestrategie het meest geschikt is voor PDO in elke afzonderlijke hoogrisico groep;
- d. hoe het aanbod van PDO het best georganiseerd en uitgevoerd kan worden;
- 15 e. welke aanbevelingen gelden voor pre- en post-test counseling door verschillende medisch zorgverleners en voor (online) informatievoorziening.

Afbakening richtlijn:

*Groepen die **niet** binnen de richtlijn vallen*

20 Door de focus op hoogrisicogroepen op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit, wordt de richtlijn naar twee kanten begrensd:

- 1. Buiten de richtlijn valt PDO bij paren of individuen met een hogere kans op dragerschap op grond van *uitsluitend* een positieve familieanamnese voor een autosomaal recessieve ziekte of dragerschap in de familie van de man of de vrouw.
25 Daarvoor bestaan al duidelijke afspraken/richtlijnen: namelijk dat de betrokkenen desgewenst verwezen kunnen worden naar de afdelingen Klinisch Genetica en getest kunnen worden op dragerschap van de in de familie/bij partner voorkomende aandoening. Zie onder andere de aanbevelingen in de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL) van het College Perinatale Zorg (College Perinatale Zorg, 2018). Paren uit een
30 hoogrisicogroep met (ook) een positieve familieanamnese vallen wel binnen deze richtlijn.
- 2. Ook buiten de richtlijn valt een aanbod van PDO aan de algemene Nederlandse bevolking, dus aan paren of individuen met een kinderwens die voor zover bekend
35 niet behoren tot een hoogrisicogroep. Voor de algemene bevolking geldt zoals gezegd een gemiddeld a priori risico van 1 op 150 (0.6/100) om dragerpaar te zijn voor een ernstige autosomaal recessieve aandoening (Francioli, 2014; Plantinga, 2016). De meest frequente ernstige autosomaal recessieve aandoeningen in de
40 algemene bevolking zijn CF en SMA, met een risico een dragerpaar te zijn van respectievelijk 1 op 900 (1/30 x 1/30) en 1 op 2025 (1/45 x 1/45).

Voor het informeren van de algemene bevolking over het risico een dragerpaar te zijn van ernstige autosomaal recessieve aandoeningen (zoals CF en SMA) is wellicht een systematisch aanbod in de vorm van programmatische screening
45 (bevolkingsonderzoek) een meer voor de hand liggende (maar ook meer ambitieuze) benadering dan de in deze richtlijn gekozen aanpak, die is gebaseerd op het identificeren door hulpverleners in uiteenlopende zorgcontexten van paren met een (vanwege hun ten opzichte van de algemene bevolking verhoogde) medische indicatie voor specialistische zorg.

50 Het debat over de beste vormgeving van zo'n aanpak aan alle paren in de vruchtbare leeftijd aan te bieden dragerschapsscreening is in ons land al meer dan tien jaar geleden

5 begonnen. In die tijd kon er alleen nog op dragerschap van een of enkele aandoeningen gescreend worden, door technische belemmeringen. In 2007 kwam de Gezondheidsraad met het advies om een grootschalige pilotstudie uit te voeren naar preconceptie dragerschapsscreening in de algemene bevolking (Gezondheidsraad, 2007). Deze aanbeveling is echter niet door de minister overgenomen en van die pilot is het nooit gekomen.

10 Onder verwijzing naar dat eerdere advies, heeft de Gezondheidsraad de discussie hierover recent nieuw leven ingeblazen met de aanbeveling om SMA niet alleen op te nemen in de hieprikscreening, maar daarnaast ook dragerschapsscreening voor deze aandoening te overwegen, die dan zou moeten worden ingebed in een breder programma waarin ook op dragerschap van andere aandoeningen zou worden
15 getest (Gezondheidsraad, 2019). Mogelijk dat dit advies over SMA het debat over dragerschapsscreening in de algemene bevolking opnieuw op de politieke agenda plaatst, ook in aansluiting bij de lopende discussie over de wenselijkheid van een populatieaanbod met brede(re) dragerschapstests (EUCS) (Verslag Stakeholdermeeting POM project, 2016).

20 De urgentie van die discussie wordt overigens snel groter, gelet op de commerciële beschikbaarheid van dergelijke brede dragerschapstests en het feit dat voor de paren die behoren tot een hoogrisicogroep op basis van consanguiniteit binnen de reguliere zorg vormen van brede tests wel reeds worden aangeboden. Een brede test, met enkele tientallen tot honderden aandoeningen, kan in principe aan elk willekeurig paar met kinderwens worden aangeboden (universeel aanbod), maar
25 uiteraard ook aan hoogrisicogroepen, als dit voor de betreffende groep van toepassing is. Deze brede dragerschapstests voor hoogrisicogroepen worden dan ook besproken in de betreffende modules in deze richtlijn.

De relatie tussen preconceptie en neonataal screeningsaanbod

30 De Gezondheidsraad concludeerde in 2016 al dat als er rond de zwangerschap een gecoördineerd screeningsaanbod ontstaat dat enerzijds gericht is op gezondheidswinst voor het kind (neonatale hieprikscreening) en anderzijds op het vergroten van reproductieve autonomie van de ouders (preconceptie dragerschapsscreening), de keten in samenhang
35 bezien moet worden en op elkaar zijn afgestemd (Gezondheidsraad, 2016). De relatie tussen de aandoeningen die in de Nederlandse hiepriks zitten en (zouden moeten) komen en de aandoeningen die binnen de zorg aangeboden dragerschapstests opgenomen (zouden moeten) worden is derhalve een onderwerp dat nadere bespreking vergt. De uitwerking van dit onderwerp valt buiten deze richtlijn, maar zal in het Normatieve Kader wel kort toegelicht worden.

40 Een voorbeeld hierbij zijn de hemoglobinoopathiën (HbP). Jaarlijks worden 40 tot 50 kinderen met een ernstige vorm van hemoglobinoopathie (sikkelcelziekte, alfa-thalassemie (HbH ziekte) en bèta-thalassemie) gediagnosticeerd (www.rivm.nl/hiepriks). Zij worden verwezen naar de kinderhematoloog. Dragerschapsonderzoek bij de ouders van deze kinderen en verwijzing naar een klinisch geneticus is geïndiceerd in het kader van een
45 belaste familieanamnese. Daarnaast wordt aan ongeveer 800 kinderen via de huisarts dragerschap van sikkelcelziekte (HbS) als nevenbevinding gerapporteerd. De huisarts voert met de ouders een pre-test counseling gesprek en kan vervolgens beide ouders testen op dragerschap van hemoglobinoopathie. Indien beide ouders drager zijn van een vorm van hemoglobinoopathie, kunnen zij verwezen worden naar een klinisch geneticus. Dit gebeurt
50 echter zelden (Kaufmann, 2014). In 2015 is door de Gezondheidsraad geadviseerd om de rapportage van de nevenbevinding 'het aantonen van dragerschap van sikkelcelziekte' stop te zetten (Gezondheidsraad, 2015). Het doel van de neonatale screening is immers het vroegtijdig opsporen van kinderen met een ernstige ziekte en niet van dragerschap. Dit

advies door de minister vooralsnog niet opgevolgd en dragerschap wordt gewoon gemeld (Kamerbrief, 2015). Voorwaarde voor het stopzetten van rapportage van HbS dragers is dat er een goed alternatief is, met name op gebied van voorlichting aan de hemoglobinoopathie hoogrisicogroep en het faciliteren van hemoglobinoopathie dragerschapsonderzoek in de eerste lijn. Deze richtlijn heeft mede tot doel hieraan bij te dragen.

X-gebonden en autosomaal dominante aandoeningen

Dragerschapsonderzoek naar X-gebonden (recessieve) aandoeningen, zoals bijvoorbeeld Duchenne spierdystrofie en fragiele X-syndroom, is technisch goed mogelijk. De in deze richtlijn gedefinieerde hoogrisicogroepen voor autosomaal recessieve aandoeningen hebben echter geen verhoogde kans op dragerschap voor X-gebonden aandoeningen, vandaar dat dragerschapsonderzoek naar deze aandoeningen buiten deze richtlijn valt. Bij sommige hoogrisicogroepen is er wel een verhoogde kans op aanleg voor bepaalde, late-onset en behandelbare, autosomaal dominante aandoeningen (zoals erfelijke borst/eierstokkanker). Een PDO-aanbod hiervoor is echter ongeschikt; verwijzing voor erfelijkheidsonderzoek bij de risicodragende wensouder(s) zelf ligt veel meer voor de hand.

Paren die in aanmerking komen voor geassisteerde reproductie maar niet tot een hoogrisicogroep behoren

De vraag of paren (inclusief recipient/donorparen) die in aanmerking komen voor geassisteerde reproductie maar die niet primair tot een hoogrisicogroep behoren op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit, ook in aanmerking zouden moeten komen voor PDO, valt buiten de behandeling van deze richtlijn.

Paren met een psychosociale indicatie voor PDO

Paren die niet afkomstig zijn uit een hoogrisicogroep maar bij wie mogelijk een psychosociale indicatie voor PDO bestaat, vanwege bijvoorbeeld de geboorte of zwangerschap van een (eerder) aangedaan ernstig ziek kind, vallen buiten deze richtlijn.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen uit de 1^e, 2^e en 3^e lijn die betrokken zijn bij de medische zorg voor patiënten/paren in de fertile leeftijd en/of hun nageslacht, uit de hiervoor omschreven hoogrisicogroepen. Daarnaast is de richtlijn geschreven voor klinisch moleculair genetici en hun collega's werkzaam in de laboratoria voor genoomdiagnostiek van de afdelingen Genetica van de UMC's die zich bezighouden met het inrichten en uitvoeren van een (preconceptie) dragerschapstest voor hoogrisicogroepen (zie module 2).

Definities en begrippen

Hieronder volgt een beschrijving van de definities zoals de begrippen in deze richtlijn gebruikt worden:

- *Bevolkingsonderzoek*: geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren (Gezondheidsraad, 2009).
- *Biochemische PDO tests*: dragerschapstests die niet zijn gebaseerd op DNA onderzoek waarmee dragerschap van een specifieke recessieve aandoening ook kan worden aangetoond (bijvoorbeeld Hb typering voor het aantonen van bèta-thalassemie of sikkelcel dragerschap; bepaling MCV en MCH voor aantonen microcytair hypochroom bloedbeeld wat kan wijzen op dragerschap van alfa-thalassemie).

- *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 universeel aangeboden “Expanded Universal Carrier Screening (EUCS)” (zie Figuur 1, blz. 5). Smalle dragerschapstest: PDO dat zich op één of slechts enkele recessieve aandoeningen richt (vaak doelgroep specifiek).
- *Consanguiniteit*: bij consanguiniteit is er sprake van bloedverwantschap tussen de man en de vrouw. Zij delen tenminste één gemeenschappelijke voorouder. In deze richtlijn wordt geen exacte definitie gegeven tot welke verwantschapsgraad er sprake is van consanguiniteit. Pragmatisch is om het paar te beschouwen als een consanguin paar als de partners zelf aangeven (al dan niet in de (verre) familie van elkaar te zijn. In de praktijk blijken tot nu toe vooral neef-nicht en oom-nicht paren om PDO te vragen.
- *Dragerparen*: paren voor wie geldt dat de man en de vrouw beiden (heterozygoot) drager zijn van een klasse 4 of 5 variant in hetzelfde gen. De term dragerparen kan ook wijzen op de combinatie man/vrouw met een eventuele eicel- of zaadcel donor. 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*: een 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”) (zie Figuur 1, blz. 5).
- *Etnische afkomst* De term etnische afkomst verwijst in deze richtlijn naar de “genetische afkomst” gebaseerd op de zelf-gerapporteerde oorspronkelijke afkomst van de (verre) voorouders.
- *Hoogrisicogroep*: De term hoogrisicogroep verwijst naar paren (en individuen) die op basis van etniciteit of geografische afkomst en/of consanguiniteit 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) PDO.
- *Nevenbevindingen*: In het kader van PDO worden hiermee (waarschijnlijk) pathogene DNA varianten bedoeld in één van de onderzochte genen waar de dragerschapstest niet direct op gericht was, maar die niet afgeschermd konden worden bij de analyse van de testresultaten en die wel medische relevantie hebben of kunnen hebben voor de geteste persoon of haar/zijn nageslacht of overige familie. Het kan hier gaan om varianten die bij het (toekomstig) nageslacht een mildere klinische expressie (kunnen) hebben dan in deze richtlijn gedefinieerd als aandoeningen/genen/varianten die in een dragerschapstest horen. Ook kan het gaan om het aantonen van twee pathogene varianten bij een geteste persoon, waardoor deze persoon zelf een autosomaal recessieve aandoening blijkt te hebben (of kan krijgen). Het kan tevens gaan om (waarschijnlijk) pathogene varianten in genen die zowel een autosomaal dominante als autosomaal recessieve overerving kennen, waardoor ook een aanleg voor een autosomaal dominante aandoening ontdekt kan worden bij degene die getest wordt. Bij het formuleren van de definitie *nevenbevindingen* voor deze richtlijn is rekening gehouden met de bestaande definities van de Gezondheidsraad (2014) en het Landelijk beleid voor het melden van nevenbevindingen in de klinisch genetische diagnostiek (VKGN/VKGL, in voorbereiding), zie hiervoor het Normatieve Kader.
- *Next generation sequencing (NGS)*: een moderne vorm van DNA onderzoek waarbij met hoge betrouwbaarheid de DNA sequentie van vele genen tegelijkertijd (‘high throughput’) onderzocht kunnen worden op pathogene varianten.
- *Parenuitslag versus individuele uitslag*: Parenuitslag: aan het paar wordt 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.

- 5
- *Pathogene of (waarschijnlijk) pathogene genvariant*: hieronder wordt verstaan zekere (klasse 5) of een waarschijnlijk (klasse 4) ziekmakende verandering (pathogene genvariant) in de DNA volgorde van het betreffende gen.
 - *Preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO)*: een dragerschapstest voor één of meer (specifieke) autosomaal recessieve aandoeningen, in combinatie met pre- en post-test counseling (erfelijkheidsadvisering), voorafgaand aan een zwangerschap.
 - *Reproductieve opties voor dragerparen*: afzien van het krijgen van (meer) ‘biologisch eigen’ kinderen met de betreffende partner; het risico accepteren; gebruik maken van eicel- of zaaddonatie van een donor die geen drager is voor deze aandoening, voorafgaand aan een zwangerschap gebruik maken van kunstmatige bevruchting (IVF/ICSI) en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) ten behoeve van
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- embryoselectie; 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) (voor de meeste autosomaal recessieve aandoeningen is dit (nog) niet mogelijk); adoptie. Voor de afzonderlijke partners bestaat (in sommige culturen niet ongebruikelijk) ook de mogelijkheid van het kiezen van een andere partner (met wie geen gezamenlijk dragerschap bestaat).
 - *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.
 - *Universele dragerschapstest (zie ook brede dragerschapstest)*: een dragerschapstest die aan elk willekeurig paar met een kinderwens, los van afkomst of risico, wordt aangeboden (valt buiten deze richtlijn) (in het Engels “Universal” of “Pan-ethnic carrier screening”).
 - *Variant of Unknown Significance (VUS)*: hieronder wordt verstaan een variant met onbekende of onduidelijke betekenis (klasse 3). De gevonden variant is mogelijk pathogeen, maar dit is niet zeker.

Aanbod PDO door de afdelingen Klinisch Genetische (inclusief hun laboratoria voor genoomdiagnostiek)

- 40
- 45
- 50
- Alle laboratoria voor genoomdiagnostiek van de afdelingen Klinische Genetica binnen de Universitair Medische Centra (UMC's) in Nederland mogen DNA dragerschapstests aanbieden omdat zij een vergunning hebben in het kader van de WBMV, zie hierna. De bijbehorende complexe pre- en post-test counseling (erfelijkheidsadvisering) wordt, in datzelfde kader, verzorgd door de (sub)afdelingen Klinische Genetica binnen de UMC's. DNA onderzoek en erfelijkheidsadvisering worden vergoed vanuit het basispakket van de zorgverzekering. Dit kan wel ten koste gaan van het eigen risico.
- Verwijzing voor PDO naar alle afdelingen Klinische Genetica is mogelijk. Degene die de erfelijkheidsadvisering uitvoert (klinisch geneticus of de klinisch geneticus in opleiding, genetisch consulent of physician assistant/verpleegkundig specialist Genetica), kan in elk gewenst en in aanmerking komend UMC de dragerschapstest aanvragen die het meest van toepassing is bij het specifieke risico van het betreffend paar. Het aanbod van het soort tests en de uitvoering van de tests binnen de laboratoria is niet gekoppeld aan de erfelijkheidsadvisering. Het aanbod en de beschikbaarheid van tests vanuit de diverse

laboratoria van de afdelingen Klinische Genetica varieert per UMC en kan in de loop der tijd veranderen. De landelijke Werkgroep Preconceptie Dragerschapsscreening (WPCS VKGN/VKGL), waarin vanuit alle afdelingen vertegenwoordigers zitten, streeft ernaar om het aanbod per indicatie en per test af te stemmen, hierbij onder meer rekening houdend met technische en ethische aspecten.

Het verrichten van DNA onderzoek voor monogene aandoeningen (waaronder dragerschapstests) in de klinische setting is in Nederland voorbehouden aan vergunninghouders (i.c. de UMC's) onder de WBMV. Het staat mensen en paren uiteraard wel vrij om gebruik te maken van dit soort tests die, al dan niet commercieel, in het buitenland worden uitgevoerd, aangeboden door een zorgverlener, dan wel direct bij de aanbieder besteld (zgn. "direct-to-consumer"). Deze richtlijn beperkt zich evenwel tot PDO dat in de *klinische setting* wordt aangeboden aan paren uit hoogrisicogroepen en daarbinnen tot DNA dragerschapstests die onder vergunning van de laboratoria voor genoomdiagnostiek binnen de UMC's worden verricht en tot biochemische tests die door de diverse referentie-laboratoria worden verricht.

Het aanbieden van PDO of verrichten van een dragerschapstest is niet vergunningplichtig in het kader van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) (zie het Normatieve Kader).

Zie voor meer informatie over de afzonderlijke tests: (NB: zie implementatieplan: deze websites worden up to date gemaakt na verschijnen van deze richtlijn)
www.huisartsengenetica.nl/info/dragerschapstesten,
www.artsengenetica.nl en
www.benikdrager.nl

Literatuur

- ACOG Committee Opinion-442 (2009). Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol; 114: 950–953.
- ACOG Committee Opinion-690 (2017a). Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol; 129(3): e35-e40
- ACOG Committee Opinion-691 (2017b). Carrier screening for genetic conditions. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol; 129: e41–55.
- Antonarakis (2019). Carrier screening for recessive disorders. Nat Rev Genet ; 20 : 549–561.
- Castellani C, Macek Jr M, Cassiman JJ, et al (2010). Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. J Cyst Fibros; 9: 165–178.
- Chokoshvili D, Borry P, Vears DF (2018). A systematic analysis of online marketing materials used by providers of expanded carrier screening. Genet Med; 20(9): 976-984.
- College Perinatale Zorg (CPZ, 2018). Preconceptie Indicatie Lijst (PIL). Website bezocht 22-8-2019: www.kennisnetgeboortezorg.nl/wp-content/uploads/2019/06/Preconceptie_Indicatie_Lijst_PIL_.pdf
- Edwards JG., Feldman G, Goldberg J, et al (2015) Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine – Points to Consider. Obstet Gynecol;125:653-62.
- European Network for Rare and Congenital Anaemias(ENERCA) and Thalassaemia International Federation(TIF) (2013). Haemoglobinopathies on the move: Is Europe ready? Website bezocht 20-10-2019:
www.enerca.org/media/upload/arxius/Training/Novartis_OncologyReport_2013.pdf
- Francioli LC, Menelaou A, Pulit SL, et al. (2014). Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. Nat Genet; 46(8): 818-825.

- Gezondheidsraad (2007). Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2007/19.
- Gezondheidsraad (2009). Wet bevolkingsonderzoek: knelpunten in de toepassing – voorstellen ter verbetering. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2009/04.
- Gezondheidsraad (2014). Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2014/13.
- Gezondheidsraad (2015). Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2015/08.
- Gezondheidsraad (2016). Prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2016/19.
- Gezondheidsraad (2019). Neonatale screening op spinale spieratrofie. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2019/15.
- Gonzaga- Jauregui, C., Lupski, J. R. & Gibbs, R. A. (2012). Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med*; 63: 35–61.
- Gross SJ, Pletcher BA, Monaghan KG (2008). Carrier screening in individuals of Ashkenazi Jewish descent. *Genet Med*; 10: 54–56.
- Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet*; 24(6): e1-e12.
- Holtkamp KCA, Van Maarle MC, Schouten MJ, Dondorp, WJ, Lakeman P, Henneman L. (2016). Do people from the Jewish community prefer ancestry-based or pan-ethnic expanded carrier screening? *Eur J Hum Genet*: 24(2): 171-177.
- Holtkamp KCA (2017) Implementing carrier screening in a changing landscape: Perspectives of public and professional stakeholders. Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam.
- Kaufmann JO, Krapels IPC, Van Brussel BTJ et al (2014) After the introduction into the national newborn screening program: who is receiving genetic counseling for hemoglobinopathies in the Netherlands? *Public Health Genomics*; 17: 16-22.
- Mathijssen IB, Holtkamp KCA, Ottenheim CPE, et al. (2018) Preconception carrier screening for multiple diseases: Evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. *Eur J Hum Genet*; 26: 166-175.
- Metcalf S.A. (2012) Carrier screening in preconception consultation in primary care. *J Community Genet*; 3(3): 193–203.
- NIVEL (2015). Kennisvraag 2015: het maatschappelijke draagvlak voor preconceptie dragerschapscreening in Nederland. Utrecht: NIVEL. ISBN 978-94-6122-356-2.
- Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, et al. (2016). Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Genet*; 24(10): 1417-1423.
- Solomon BD, Nguyen, AD, Bear KA, Wolfsberg TG (2013). Clinical genomic database. *Proc Natl Acad Sci USA*; 110: 9851–9855.
- The 1000 Genomes Project Consortium (2010). A map of human genome variation from population- scale sequencing. *Nature*; 467: 1061–1073.
- Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, et al. (2015). EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet*; 23: 426–437.
- van den Heuvel L, Langen I, Plantinga M, Verkerk M (2015). In aantocht: dragerschapstest voor meer ziekten tegelijk. *Medisch Contact*; 18: 914-917.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. (2017) Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*; 12(1): 124.
- van Voorst SF, Plasschaert SCN, de Jong-Potjer LC, Steegers EAP, Denktas S (2016) Current practice of preconception care by primary caregivers in the Netherlands. *Eur J Contraception Reprod Health Care*; 21: 251-258.

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

5 Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de richtlijn werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de VKGN of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan geschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. In een artikel van Burke (2019) wordt uiteengezet dat een evidence-based onderbouwing vaak erg lastig is voor genetische geneeskunde gezien de snelle veranderingen in genpanels en tests. Een andere aanpak voor het schrijven van evidence-based richtlijnmodules is daarom om de CPAD methode te volgen (Clinical practice advisory document) zoals beschreven in het artikel van Burke (2019). De werkgroep adviseert deze methode als uitgangspunt te nemen bij een herziening of aanvulling van deze richtlijn. Voor de ontwikkeling van deze richtlijn (gestart in januari 2018) kon deze methode niet als uitgangspunt genomen worden vanwege de verschijningsdatum.

De VKGN is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Vereniging Klinische Genetica Nederland

30 Autorisatie

De richtlijn zal ter autorisatie worden voorgelegd aan de volgende verenigingen/partijen:

- Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- 35 • Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Vereniging voor Fertiliteitsartsen (VVF)
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)
- 40 • Patiëntenfederatie Nederland

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

50 De richtlijn zal handvatten bieden voor de medische indicatiestelling en dus het, al dan niet actief, aanbieden van en verwijzen voor preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO, zie definitie) aan hoogrisicogroepen. Dit stelt paren met kinderwens uit deze hoogrisicogroepen

in staat om autonome reproductieve beslissingen te nemen bij voorkeur voorafgaande aan een zwangerschap (bijvoorbeeld prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek).

5 Doelgroep

Deze richtlijn gaat over preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen. Met hoogrisicogroepen wordt bedoeld: paren (en individuen) die op basis van etniciteit of geografische afkomst en/of consanguiniteit 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).

Samenstelling richtlijnkerngroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2018 een multidisciplinaire richtlijnkerngroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de samenstelling van de kerngroep en de klankbordgroep).

De richtlijnkerngroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De richtlijnkerngroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Prof. dr. I.M. (Irene) van Langen, klinisch geneticus & hoogleraar Klinische Genetica, werkzaam in het UMCG, Groningen, Vereniging Klinische Genetica Nederland (voorzitter)
- Dr. P. (Phillis) Lakeman, klinisch geneticus werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Dr. L. (Lidewij) Henneman, senior onderzoeker en universitair hoofddocent afdeling Klinische Genetica, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- Dr. Ir. A.D.C. (Aimee) Paulussen, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in het Maastricht UMC+, Maastricht, Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Prof. dr. W.J. (Wybo) Dondorp, Socrates hoogleraar Humanisme & ethiek van reproductieve genetica; universitair hoofddocent Biomedische ethiek, afdeling Health, Ethics & Society, Universiteit Maastricht
- Dr. S. (Sanne) van der Hout, assistant professor g Biomedische ethiek, afdeling Health, Ethics & Society, Universiteit Maastricht
- Dr. I. (Ilse) Feenstra, klinisch geneticus, werkzaam in het Radboudumc, Nijmegen, Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Dr. S.C.E.H. (Suzanne) Salleveld, klinisch geneticus, werkzaam in het Maastricht UMC+, Maastricht, Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Drs. J.J.T. (Jeske) van Harssel, klinisch geneticus, werkzaam in het UMC Utrecht, Utrecht, Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Drs. K.E. (Kyra) Stuurman, klinisch geneticus, werkzaam in het Erasmus MC, Rotterdam, Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Dr. N.S. (Nicolette) den Hollander, klinisch geneticus, werkzaam in het LUMC, Leiden, Vereniging Klinische Genetica Nederland
- Dr. S. (Silvana) van Koningsbruggen, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Dr. T. (Trijnie) Dijkhuizen, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in het UMCG, Groningen, Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek

- Drs. E. (Elsbeth) van Vliet-Lachotzki, patiëntvertegenwoordiger, Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)
- Dr. M. (Mirjam) Plantinga, senior onderzoeker afdeling Genetica, werkzaam in het UMCG, Groningen

5

Samenstelling klankbordgroep

De klankbordgroep (onder meer bestaande uit afgevaardigden van de VKGN, VKGL, KNOV, NVOG, NVK, VvF, VSOP, en NHG) heeft de conceptteksten gelezen en hier feedback op gegeven vóórdat de richtlijn in commentaar is gegaan. De richtlijnkerngroep heeft de feedback vervolgens doorgenomen en indien nodig aanpassingen gedaan. De richtlijnkerngroep bepaalt de inhoud van de versie die aan externe partijen wordt voorgelegd tijdens de commentaarfase.

10

- Dr. K. (Kristin) Abbott, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in het UMCG, Groningen, Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Dr. H.T. (Hennie) Brüggewirth, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in het Erasmus MC, Rotterdam, Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Dr. K. (Karin) Huijsdens- van Amsterdam, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in het UMCU, Utrecht, Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Dr. C.L. (Kees) Hartevelde, laboratoriumspecialist klinische genetica, werkzaam in het LUMC, Leiden, Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
- Dr. I. (Irene) Homminga, IVF-arts, werkzaam in het UMCG, Groningen, Vereniging van Fertiliteitsartsen
- Dr. L.C. (Lieke) de Jong – Potjer, huisarts, werkzaam bij Huisarts, werkzaam bij Huisartsenpraktijk het Kompas , Nederlands Huisartsen Genootschap
- Dr. R.J.T. (Ron) van Golde, gynaecoloog, werkzaam in het Maastricht UMC+, Maastricht, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. M.F.C.M. (Maarten) Knapen, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Erasmus MC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Prof. mr. J.G. (Jaap) Sijmons, hoogleraar Gezondheidsrecht, werkzaam bij het UMCU, Utrecht
- Dr. C.R. (Carsten) Lincke, kinderarts, werkzaam in het ErasmusMC, Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Dr. M. (Marjolein) Peters, kinderarts, voorheen werkzaam in het Amsterdam UMC, Amsterdam, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Dr. S. (Suze) Jans, wetenschapsredacteur, Utrecht; onderzoeker, afdeling Child health TNO Leiden, Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen

15

20

25

30

35

40

Met ondersteuning van

- A.A. (Toon) Lamberts, MSc, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht
- M. (Marjolein) de Weerd, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- E.A. (Ester) Rake, MSc, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

45

Met dank aan

- Dr. M.E. (Marleen) Jansen, postdoc onderzoeker afdeling Klinische Genetica, werkzaam in het Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

50

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle kerngroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van de kerngroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

5

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dijkhuizen	Laboratoriumspecialist Klinische Genetica, UMCG	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald)	Betrokken bij aanbod dragerschapstesten via instelling.	Geen
Dondorp	Bijzonder hoogleraar Humanisme & ethiek van reproductieve genetica (Stichting Socrates – Humanistisch Verbond); Universitair hoofddocent Faculteit Health, Medicine & Life Sciences, afd Health, Ethics & Society, Universiteit Maastricht, 0,8 fte	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald)	Was co-auteur van position document over de verantwoorde introdactie van preconceptionele dragerschapsscreening : Henneman L et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet. 2016;24(6):e1- e12. Was secretaris van Gezondheidsraadcom missie 'Screening en de rol van de overheid'. Schreef in die hoedanigheid het advies 'Screening: tussen hoop en hype' (GR 2008). Was lid van Gezondheidsraadcom missie Prenatale screening (advies in 2016). Als ethicus betrokken bij onderzoek naar verantwoord (toekomstig) aanbod van dragerschapstest/scree ning in het MUMC, Maastricht	Geen

			Was medeaanvrager van het door ZonMw gehonoreerde (inmiddels afgeronde) POM-project (preconceptionele dragerschapsscreening op maat).	
Feenstra	Klinisch geneticus, Radboudumc	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald) -Voorzitter werkgroep prenatale genetica (onbetaald) -Lid Raad van Advies stichting prenatale screening Nijmegen (vacatie)	Geen	Geen
Harssel	Klinisch Geneticus, UMC Utrecht	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald) -Lid werkgroep prenatale genetica (onbetaald) -Lid commissie Kwaliteit VKGN (onbetaald)	Geen	Geen
Henneman	Senior onderzoeker (Associate professor) en Universitair Hoofddocent, afdeling Klinische Genetica VUmc (vakgebied community genetics en public health genomics)	Voorzitter wetenschappelijke vereniging Nederlandse Associatie voor Community Genetics en Public Health Genomics (NACGG) (onbetaald). -Lid bestuur Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica (NVHG) (onbetaald) -Lid Forum Biotechnologie en Genetica (FBG), (onbetaald). -Secretaris Stichting Preconceptiezorg Nederland, (onbetaald). -Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald) -Lid Kerngroep Niet Invasieve Prenatale Testen (NIPT) Consortium, (onbetaald)	Hoofdaanvrager ZonMw- gefinancierde onderzoeksprojecten:- POM studie (Preconceptionele dragerschapsscreening Op Maat); project rond de ontwikkeling en verdere implementatie van preconceptionele dragerschapsscreening en opzet website www.benikdrager.nl (i.s.m. Erfocentrum) (afgerond, looptijd 2015-2017). ZonMw VIMP (Verspreidings- en Implementatieplan) Preconceptie dragerschapsscreening Op Maat (POM) (looptijd 2018-2019). Werkzaam en verbonden aan een instelling (Amsterdam	Geen

		-Website redactielid: www.huisartsengenetica.nl (onbetaald). - Lid Gezondheidsraad commissie Screening rond zwangerschap en geboorte (advies screening op niet-behandelbare aandoeningen) (vacatie).	UMC) dat preconceptie dragerschapstesten aanbiedt (zonder winst oogmerk) www.dragerschapstesten.nl. Betrokken (geweest) als onderzoeker bij een (onbetaald onderzoeksproject) naar de evaluatie van een kinderwensspreekuur in een genetisch geïsoleerde populatie, het aanbod via www.dragerschapstesten.nl en (ZonMw gefinancierd) www.vumc.nl/CFtest. Was eerste auteur van het PPPC European Society of Human Genetics position document over de verantwoorde introductie van preconceptionele dragerschapsscreening : Henneman L et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet. 2016;24(6):e1-e12. Was lid van Gezondheidsraadcommissie Prenatale screening (advies in 2016).	
Van Koningsbrugge	Laboratorium specialist klinische genetica, AMC	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald)	Betrokken bij aanbod dragerschapstesten via instelling.	Geen
Lakeman	Klinisch geneticus te AMC Amsterdam	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald) -Lid werkgroep PIL (vacatie)	Sinds mei 2016 biedt Amsterdam UMC, locatie AMC een preconceptie dragerschapstest aan	Geen

			voor paren met kinderwens aan hoogrisicogroepen en aan koppels zonder a priori verhoogd risico (www.dragerschapstesten.nl). Door de richtlijn zal meer aandacht komen voor deze en ander in NL beschikbare testen. Hierdoor zal er meer aandacht zijn voor de wetenschappelijke studies over het aanbod van deze test. Was co-auteur van o.a. het PPPC ESHC position document over de verantwoorde introductie van preconceptionele dragerschapsscreening : Henneman L et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet. 2016 ;24(6):e1-e12.	
Den Hollander	Klinisch geneticus LUMC 80%	geen (Commissie kwaliteit VKGN onbetaald) lid	Betrokken bij aanbod dragerschapstesten via instelling.	Geen
Paulussen	Laboratorium Specialist Klinische Genetica (LSKG) MUMC+	Bestuurslid Nederlandse Vereniging Humane Genetica (NVHG, penningmeester) (onbetaald), Lid Registratie Commissie VKGL (onbetaald), Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald)	Klinisch 'kartrekker' van de dragerschapstest die op dit moment geïmplementeerd is (niet-commercieel) door de afdeling klinische genetica van het MUMC+	Geen
Plantinga	senior onderzoeker afdeling genetica UMCG (0,6 FTE) programma manager leidende coalitie	Visiting research fellow CELS Southampton (onbetaald) Secretaris landelijke PCS werkgroep	Betrokken bij UMCG onderzoek naar implementatie van dragerschapsscreening via de huisarts	Geen

	patientenparticipatie UMCG (0,3 FTE)	(onbetaald) Secretaris NACGG (onbetaald)		
Salleveld	klinisch geneticus MUMC+	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald)	Klinisch 'kartrekker' van de PCS test die op dit moment geïmplementeerd is (niet-commercieel) door de afdeling klinische genetica van het MUMC+	Geen
Stuurman	klinisch geneticus Erasmus MC	Geen	Geen	Geen
Van Langen	Hoogleraar Klinische Genetica, UMCG, Groningen	Lid van de vaste commissie bevolkingsonderzoek Gezondheidsraad. (vacatie) - Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald)	In het UMCG behoren wij tot de voorlopers m.b.t. aanbod van en wetenschappelijk onderzoek op het gebied van (universele) dragerschapsscreening stests. Ik heb een joint PhD (samen met collega A.Lucassen in Southampton) die de evaluatie van de pilot in 1e lijn doet (en deze pilot heeft uitgevoerd), dit is dus op ander vlak. Ook doet zij nu onderzoek naar verschillen (ethisch) naar aanbod in 1e lijn (alle paren met kinderwens) en in 2e/3e lijn binnen fertiliteitspopulatie. Tot stand komen/brengen van richtlijn zal haar/ons geen voordeel geven, voor zover ik kan inschatten. Promotie volgt in 2020.	Geen
Van Vliet	Beleidsmedewerker VSOP patiënten perspectief ethiek, genetica en perinatale zorg. 18 uur Vanuit de VSOP gedetacheerd voor 45% bij Stichting Erfocentrum als project leider ZwangerWijzer.nl en	Lid van de Beraadsgroep Volksgezondheid Gezondheidsraad (vacatiegeld). - Lid Programma commissie Prenatale Screening downsyndroom en	VSOP is een vereniging van circa 75 ouder- en patiëntenorganisaties betrokken bij zeldzame, vaak erfelijke, aangeboren aandoeningen	Geen

	medisch adviseur.	SEO. Tevens lid werkgroep kwaliteit, voorlichting en onderzoek. Centrum voor bevolkingsonderzoek, RIVM, (vacatiegeld en reiskosten) - Lid werkgroep Preconceptie Indicatielijst (PIL) , College perinatale Zorg (vacatiegeld), in eindfase - Lid van het TRIDENT Consortium en TRIDENT 2 studie: onderzoek naar mening zwangeren over ervaringen NIPT in Nederland VUMC (project financiering ZONMW). - Lid begeleidingscommissie studie eerste trimester virtual reality echoscopie in de verloskundige zorg (project financiering) - Project lid Studie A loyalty program to motivate vulnerable women to engage in preconception care: 'from voucher to tablet'". (project financiering ZONMW) - Project lid APROPOS-II. A Stepped Wedge Cluster Randomized Controlled Trial to evaluate the effect of a locally tailored approach for Preconception Care (project financiering ZONMW) - Adviseur VIMP Preconceptionele dragerschap screening op maat (POM) (project financiering ZONMW)		
--	-------------------	---	--	--

		(afgerond)		
Van der Hout	Universitair docent Biomedische Ethiek, Universiteit Maastricht	Lid WPCS VKGN/VKGL (onbetaald) -Lid werkgroep Pre- implantatie Genetische Diagnostiek, MUMC Maastricht. (Onbetaald). -Lid Commissie Medisch-Ethische en - Juridische Aangelegenheden (CMEJA), MUMC Maastricht. (Onbetaald).	Als ethicus betrokken bij onderzoek naar verantwoord (toekomstig) aanbod van dragerschapstest/scree- ning in het MUMC, Maastricht Co-auteur van richtlijn van de European Society of Human Embryology and Reproduction (ESHRE) over de ethiek van preconceptionele dragerschapsscreening aan paren die in aanmerking komen voor medisch geassisteerde voortplanting: De Wert et al. Ethics of Preconception Carrier Screening in Assisted Reproduction (work in progress).	Geen

Klankbord- groeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Abbott	laboratoriumspecialist (buitengewoon), UMCG	diagnostiek NGS analyse pipeline coördineren, plus laboratoriumspecialist taken	Geen	Geen
Bruggenwirth	Laboratoriumspecialist Klinische genetica Afdeling Klinische Genetica Erasmus MC Rotterdam	Geen	Geen	Geen
Harteveld	Senior-Laboratorium Specialist Klinische Genetica LDGA, Leids Universitair Medisch Centrum en verantwoordelijk stafid Hemoglobinopathie diagnostiek.	Associate-Editor International Journal of Laboratory hematology (onbetaald) board-member SSAG Hematology assessment UKNEQAS (onbetaald) Board-member ICSH	Geen	Geen

		(Int Counsel of Standardization in Hematology) (onbetaald) Board-member ISLH (Int Soc of Lab Hematology) (onbetaald) Voorzitter Hb-pathie werkgroep VHL (Ver. Hematol. Laboratoria)(onbetaald) Lid Medische Advies Raad OSCAR-Nederland (onbetaald)		
Homminga	Fertiliteitsarts, UMCG	Geen	Geen	Geen
Huijsdens	Laboratoriumspecialist klinische genetica, UMCU	Geen	Geen	Geen
Jans	Wetenschappelijk Redacteur Tijd schrift voor verloskundigen (KNOV) 0,33 FTE Beleidsadviseur KNOV 0, 1 FTE Verloskundig onderzoeker TNO 0,44 FTE	Geen	Geen	Geen
Jong-Potjer	Vrijgevestigde huisarts te Zoetermeer (3 dagen/ week)	Project kwetsbare zwangere in Zoetermeer, betaald vanuit subsidie gemeente Zoetermeer {loopt 31 december 2018 af) Werkzaamheden tbv verbinding verloskundige zorgverleners en sociaal domein in Zoetermeer Lokale projectleider SAFER pregnancy studie {Smoke and Alcohol Free with E-health and Rewards) ErasmusMC met subsidie Fonds Nuts Ohra Verbindende rol lokaal voor dit project Programmacommise	Geen	Geen

		Zwangerschap en Geboorte II, ZonMW, vacatiegeld		
Knapen	gynaecoloog perinatoloog ErasmusMC, 0.6 fte bestuurder Stichting Prenatale Screening Zuidwest Nederland, 0.4 fte.	gynaecoloog star/shl, gynaecologische consulten, betaald.	Geen	Geen
Lincke	kinderarts-erfelijke en aangeboren aandoeningen (opleider voor dit kindergeneeskundig subspecialisme) Erasmus MC Sophia, Rotterdam	voorzitter Klinische Adviesraad en vaccincommissie Lareb (onbetaald) voorzitter Commissie Ethiek en Recht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) (onbetaald) lid dagelijks bestuur Concilium Supspecialistischje Opleidingen NVK (onbetaald) lid beraadsgroep verloskunde Erasmus MC (onbetaald)	Geen	Geen
Peters	Kinderarts-hematoloog afdeling kinderhematologie Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam Universitaire centra Amsterdam	Geen	Geen	Geen
Sijmons	partner Nysingh advocaten - notarissen NV, hoogleraar gezondheidsrecht Universiteit Utrecht (0,2)	voorzitter voering voor gezondheidsrecht (onbetaald), raadsheer plaatsvervanger hof amsterdam (onbetaald), lid gezondheidsraad (onbetaald) lid redactie tijdschrift voor gezondeheidsrecht (onbetaald) hoofddocent Grotius academy opleiding gezondheidrecht	Geen	Geen

		(betaald) BV besturen binnen de zorg (onbetaald)		

Inbreng patiëntenperspectief

- Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde van de patiëntenvereniging in de werkgroep (VSOP). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties en de Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

- In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft tevens interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie Indicatorontwikkeling).

Werkwijze

AGREE

- Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

- In een artikel van Burke (2019) wordt uiteengezet dat een evidence-based onderbouwing vaak erg lastig is voor genetische geneeskunde gezien de snelle veranderingen in genpanels en tests. Een andere aanpak voor het schrijven van evidence-based richtlijnmodules is daarom om de CPADmethode te volgen (Clinical practice advisory document) zoals beschreven in het artikel van Burke. De werkgroep adviseert deze methode als uitgangspunt te nemen bij een herziening of aanvulling van deze richtlijn.

Knelpuntenanalyse

- Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten, mede op basis van 6 interviews met stakeholders. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de VKGL, VVF, KNOV, Stichting CZB, NVOG, VKGN, VSOP en diverse externe experts op persoonlijke titel via de invitational conference op 21 september 2018, waar ook een samenvatting van de resultaten van de interviews werd gepresenteerd. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

- Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom

aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

5 Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

De definiëring van hoogrisicogroepen (module Hoogrisicogroepen) is ontstaan door voortschrijdend inzicht. Er werd op 9 april 2019 oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en systematische reviews via Medline (OVID) en de Cochrane library. Er is breed gezocht naar hoogrisicogroepen en (expanded) dragerschapsonderzoek voor recessieve aandoeningen. Hierbij is naast preconceptionele screening ook prenatale screening meegenomen, omdat mensen buiten Nederland zich vaak pas tijdens de zwangerschap op dragerschap laten testen en deze literatuur ook relevant is voor deze richtlijn. Cascadescreening (familiescreening n.a.v. uitkomsten van een individuele dragerschapstest of aandoening in de familie) wordt buiten beschouwing gelaten. Omdat dit een oriënterende search is, werd alleen de P (Patiënten) gedefinieerd.

- P (Patiënten): (expanded) carrier screening, universal carrier screening, ancestry based carrier screening, preconception carrier screening, reproductive carrier screening, screening for autosomal recessive disorders, screening for (severe) childhood disorders, ethnicity based screening, targeted carrier screening.

Hoe breder de bevolking (de patiëntengroep) wordt ingedeeld, hoe meer mensen uit de bevolking kunnen worden gerelateerd aan een hoogrisicogroep. Echter, een beperkt aantal hoogrisicogroepen zijn door wetenschappelijk onderzoek in Nederland bekend. Vervolgens werd voor een aantal afzonderlijke uitgangsvragen (module 2 en 3) aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag.

35 Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

- a. Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

- 5 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	– er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	– er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	– er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is i.p.v. 'matig'*

- 10
- b. Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
- De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).
- 15
- 20

Formuleren van de conclusies

- Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in één of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De gehele bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden
- 25
- 30

de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

- 5 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en
- 10 beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'. In deze richtlijn bleek uiteindelijk het opstellen van PICO's en het selecteren van literatuur voor de analyse niet goed van toepassing (zie artikel Burke, 2019). Daarom is de gebruikte literatuur (veelal niet-systematisch literatuuronderzoek) beschreven in de Overwegingen en tezamen met alle argumenten (consensus based en expert based) meegenomen in het wegen en opstellen van
- 15 de aanbevelingen.

Formuleren van aanbevelingen

- De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van
- 20 de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke
- 25 aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

- In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening
- 30 gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

35

Ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren

- De kerngroep heeft besloten geen indicatoren te ontwikkelen bij deze richtlijn omdat de UMC's verschillende soorten tests aanbieden en de overige aanbevelingen volgens de kerngroep niet relevant zijn om een indicator op te stellen zonder onnodige verhoging van
- 40 de administratielast.

Kennislacunes

- Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is
- 45 door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

- De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken

met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd respectievelijk geaccordeerd.

5

Literatuur

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj*, 182(18), E839-E842.
- 10 Burke, W., Clayton, E. W., Wolf, S. M., Berry, S. A., Evans, B. J., Evans, J. P., ... & McGuire, A. L. (2019). Improving recommendations for genomic medicine: building an evolutionary process from clinical practice advisory documents to guidelines. *Genetics in Medicine*. doi: 10.1038/s41436-019-0549-3.
- 15 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- 20 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html
- 25 Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 336(7653), 1106.

Zoekverantwoording Oriënterende search

Search datum: 19-04-2019

Database	Zoektermen
Medline (OVID)	1. exp Genetic Carrier Screening/or (carrier adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. (10406)
Richtlijnen	2. (screening adj4 disorder*).ti,ab,kw. and (exp Genetic Testing/or (genetic adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. or prenatal.ti,ab,kw.) (336)
2008 – april 2019	3. 1 or 2 (10661)
	4. limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (949)
	5. limit 4 to (guideline or practice guideline) (5)
	6. guideline*.ti. (70476)
	7. 4 and 6 (8)
	8. 5 or 7 (13)
	= 13 (11 uniek)
Medline (OVID)	1. exp Genetic Carrier Screening/or (carrier adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. (10406)
Systematische reviews (Cochrane)	2. (screening adj4 disorder*).ti,ab,kw. and (exp Genetic Testing/or (genetic adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. or prenatal.ti,ab,kw.) (336)
2008 – april 2019	3. 1 or 2 (10661)
	4. limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (949)
	5. (meta-analysis/or meta-analysis as topic/or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/or

	cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/or Editorial/or Letter/or (animals/not humans/)) (388404) 6. 4 and 5 (56) 7. cochrane.jw. (14189) 8. 4 and 7 (3) = 56 (55 uniek) SR = 3 (3 uniek) Cochrane reviews
--	---

Normatieve kader

Inleiding

Dit hoofdstuk beschrijft het normatieve kader voor een aanbod van preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) aan paren die op basis van etniciteit of geografische afkomst en/of consanguiniteit een hogere kans hebben om een dragerpaar te zijn van een of meerdere specifieke autosomaal recessieve aandoeningen ten opzichte van het algemene populatierisico van de gehele bevolking om dragerpaar te zijn van die aandoening(en).

- 10 Daarbij gaat het niet om dragerschapstests op individuele indicatie (het testaanbod aan paren met een belaste familieanamnese valt buiten de richtlijn, zie Algemene Inleiding), maar eerder om een vorm van screening waarvoor de desbetreffende paren in aanmerking komen omdat ze behoren tot een hoogrisicogroep. Anderzijds: van screening in de zin van een programmatisch bevolkingsonderzoek is hier geen sprake. Dat is een verschil met veel
- 15 zogenoemde ethnicity- of ancestry-based screeningprogramma's in het buitenland, waar gepoogd wordt alle leden van de desbetreffende hoogrisicogroep met een mogelijke kinderwens systematisch met het screeningsaanbod te benaderen (Cousens, 2010). Deze richtlijn heeft een beperktere ambitie: zorgverleners in relevante medische praktijken een instrument in handen geven om paren die behoren tot de bedoelde hoogrisicogroepen als
- 20 zodanig te identificeren en hun te laten weten dat ze in aanmerking komen voor PDO. Vanwege de beperking tot paren behorend tot hoogrisicogroepen blijft ook het debat over preconceptie dragerschapsscreening in de algemene bevolking buiten de scope van deze richtlijn.
- 25 Dit hoofdstuk benoemt allereerst de belangrijkste elementen van het normatieve kader, bespreekt het belang van de vraag naar het doel van reproductieve screening en legt uit waarom voor een aanbod van PDO aan hoogrisicogroepen geen vergunning in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vereist is. In paragraaf 3.3 wordt vervolgens een aantal algemene bezwaren tegen PDO besproken en wordt ingegaan op wat deze bezwaren
- 30 betekenen voor een aanbod van PDO aan hoogrisicogroepen. In paragraaf 3.4 wordt beargumenteerd waarom een preconceptioneel aanbod van PDO de voorkeur verdient boven een prenataal aanbod. In paragraaf 3.5 wordt de scope van het aanbod besproken. In paragraaf 3.6 worden de voorwaarden voor het maken van een geïnformeerde keuze ten aanzien van het al dan niet deelnemen aan PDO en het eventuele vervolgtraject,
- 35 uiteengezet. In paragraaf 3.7 wordt beargumenteerd waarom, gelet op het doel van PDO, een aanbod aan paren de voorkeur verdient boven een aanbod aan individuen. Het hoofdstuk sluit af met een reeks aanbevelingen ten aanzien van de implementatie van PDO aan hoogrisicogroepen.

40 Normatieve kader

Elementen van het normatieve kader

- Voor het in deze richtlijn bedoelde aanbod van PDO aan hoogrisicogroepen gelden om te beginnen de algemene medisch-ethische en juridische regels van goed hulpverlenerschap,
- 45 zoals neergelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Hier valt te denken aan de informatieplicht van de hulpverlener, het recht van de patiënt om bepaalde informatie niet te vernemen, het vereiste van geïnformeerde toestemming, de dossierplicht en het beroepsgeheim. Waar het gaat om de verwerking (inclusief verzamelen, bewaren, delen) van persoonsgegevens van patiënten gelden de eisen van de Algemene
- 50 Verordening Gegevensbescherming (AVG). Verder valt uiteraard te denken aan relevante kwaliteitswetgeving, etc. In al deze opzichten is het normatieve kader voor het in deze richtlijn bedoelde informatie- en testaanbod hetzelfde als in algemene zin geldt voor alle

toepassingen van genetische tests in de gezondheidszorg. Maar omdat het in deze richtlijn gaat om een vorm van screening (een aanbod aan paren die daarvoor in aanmerking komen omdat ze behoren tot een hoogrisicogroep), is bovendien een aantal specifiek voor screening geformuleerde voorwaarden relevant (Wilson, 1968; Gezondheidsraad, 1994; Andermann, 2008; Juth, 2013). De hier volgende samenvatting is gebaseerd op een advies van de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad, 2008) en heeft betrekking op alle mogelijke vormen van screening, inclusief screening in de context van de zorg.

1. Omdat met screening kosten zijn gemoeid en screening gepaard gaat met zowel voor- als nadelen, vraagt een screeningsaanbod om rechtvaardiging in termen van het daarmee gediende belang: er moet sprake zijn van een belangrijk gezondheidsprobleem;
 2. de voordelen voor degenen aan wie het aanbod wordt gedaan moeten duidelijk opwegen tegen de altijd ook aanwezige nadelen;
 3. er moet een voor de context van screening geschikte test zijn; ook moet de kwaliteit van de overige aspecten van het aanbod (waaronder de informatie en de counseling) zijn gegarandeerd;
 4. juist bij een ongevraagd aanbod is het belangrijk dat de keuzevrijheid van de betrokkenen voorop blijft staan en dat screening hun niet wordt opgedrongen.
- Tegen de achtergrond van deze algemene voorwaarden zullen verderop in dit hoofdstuk meer specifieke voor een verantwoord aanbod van PDO aan hoogrisicogroepen relevante aspecten worden besproken.

Doel van reproductieve screening

- Over het algemeen is het doel van screening het bereiken van gezondheidswinst door het mogelijk maken van tijdige behandeling of preventie van ziekte. Dat geldt voor screening van volwassenen op latente aanwezigheid van bijvoorbeeld borstkanker of darmkanker, maar het geldt ook voor de zogenoemde hieprikscreening op ernstige maar behandelbare autosomaal recessieve aandoeningen bij pasgeborenen. Ook sommige vormen van screening in de context van voortplanting ('reproductieve screening') zijn gericht op het bereiken van gezondheidswinst. Denk aan het afzonderlijke programma voor screening van zwangeren op infectieziekten en bloedgroepantistoffen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2019). Maar als het gaat om screening die aanstaande ouders informatie biedt over hun reproductieve risico op het krijgen van een kind met een ernstige aandoening zonder daarmee ook mogelijkheden te scheppen voor tijdige behandeling of preventie van ziekte of ziekteverschijnselen bij dat kind, wordt 'gezondheidswinst' als een moreel problematische doelstelling gezien (Gezondheidsraad, 2013; Juth, 2013). Dat doel impliceert dan immers dat de screening pas succesvol is als aanstaande ouders er zoveel mogelijk voor kiezen een eventuele aangedane zwangerschap af te breken, of andere reproductieve keuzes te maken die ertoe leiden dat er minder kinderen met de bewuste aandoening(en) geboren worden. Een screeningsaanbod dat beoogt dergelijke keuzes te bevorderen, zou neerkomen op een problematische vorm van 'eugenetica' (Stapleton, 2017). Vandaar dat voor deze vorm van reproductieve screening wordt uitgegaan van een alternatieve doelstelling: niet het bereiken van gezondheidswinst, maar het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes door aanstaande ouders, hoe die vervolgens ook uitpakken (Gezondheidsraad, 2001; Gezondheidsraad, 2013; Juth, 2013; Dondorp, 2015). Uiteraard kan 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 het paar gemaakte keuzes, en niet als het met de screening beoogde *doel*. Dit lijkt misschien een subtiliteit, maar de vraag naar het doel is van direct belang voor de beoordeling van de praktijk van de screening. Hoewel onevenwichtige informatie en directieve counseling bij ieder screeningsaanbod ongewenst zijn, is dat nog sterker het geval

5 bij reproductieve screening gericht op het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes. Het betekent dan immers dat het enige moreel aanvaardbare screeningsdoel – het bevorderen van autonome reproductieve keuzes – niet wordt bereikt (Gezondheidsraad, 2001). Zoals kinderarts en klinisch geneticus Angus Clarke heeft opgemerkt, moet dan worden gevreesd dat het ‘impliciete doel’ van het screeningsaanbod toch door een eugenetische agenda wordt bepaald (Clarke, 1997).

10 Hierbij passen de volgende kanttekeningen. In de eerste plaats: de hier kort samengevatte discussie over het doel van reproductieve screening die niet leidt tot mogelijkheden voor
15 tijdige behandeling of preventie van ziekte of ziekteverschijnselen is met name gevoerd in de context van prenatale screening op aandoeningen bij de foetus zoals downsyndroom (Gezondheidsraad, 2013). Hoewel in veel recente publicaties over preconceptie
20 dragerschapsscreening eveneens wordt onderstreept dat het ook in die laatste context moet gaan om het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes en niet om het bereiken van gezondheidswinst door het voorkomen van de geboorte van aangedane kinderen (De Wert, 1990; Henneman, 2016; Chokosvilli, 2018), lijkt de consensus over die doelstelling
25 toch minder groot dan waar het gaat om screening tijdens de zwangerschap (Molster, 2017). Dat heeft wellicht te maken met het feit dat preconceptie dragerschapsscreening dragerparen ook andere opties biedt, zoals embryoselectie en afzien van het krijgen van
30 kinderen, dan alleen de moreel meest beladen keuzemogelijkheid: prenatale diagnostiek gevolgd door eventuele zwangerschapsafbreking. Bovendien geldt dat sommige reeds lang bestaande preconceptie dragerschapsscreeningsprogramma’s in gemeenschappen of
populaties met een hoge ziektelast als gevolg van een of meer in die gemeenschap frequent voorkomende aandoeningen, er expliciet op zijn gericht het aantal geboorten met die
aandoening(en) terug te dringen (Van der Hout, 2019). Wellicht valt te verdedigen dat die
doelstelling minder problematisch is naarmate het meer nadrukkelijk gaat om aandoeningen met een buitengewoon grote ziektelast in de desbetreffende gemeenschap en een binnen
die gemeenschap ‘bottom-up’ gedragen programma dat erop is gericht een einde te maken
aan een voortdurende geschiedenis van zeer ernstig leed bij steeds weer nieuwe kinderen
en gezinnen (De Wert, 2012). Dat neemt niet weg dat ook in dergelijke settings het morele
belang van het respecteren van het hoogstpersoonlijke karakter van individuele
voortplantingskeuzes in het gedrang kan raken wanneer het bereiken van gezondheidswinst
als primaire doelstelling wordt gezien.

35 In de tweede plaats: het is een misverstand dat wat hierboven de autonomiedoelstelling is genoemd, zou betekenen dat reproductieve screening moet zijn gericht op maximalisering van autonome reproductieve keuzes *als zodanig*, ongeacht de inhoud daarvan. Dan zou
40 iedere begrenzing van de scope van het testaanbod bij voorbaat problematisch zijn, want in strijd met reproductieve autonomie (Munthe, 2015; Stapleton, 2017). Dat is moeilijk te rijmen met de eerste voorwaarde van het bovengenoemde normatieve kader, namelijk dat screening gericht moet zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem. Zoals onderstreept door de Gezondheidsraad, is ‘bevorderen van reproductieve autonomie’ kortschrift voor een
aanbod dat de betrokkenen in staat stelt hun reproductieve keuzes “mee te bepalen op
45 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” (Gezondheidsraad, 2001). Zo moet ook het doel van PDO voor paren die behoren tot hoogrisicogroepen 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
50 voor henzelf op het spel staat, te besluiten of ze de verantwoordelijkheid voor een kind met de desbetreffende aandoening willen en kunnen dragen.

Ten slotte: de onderscheiden vormen van reproductieve screening (gericht op gezondheidswinst dan wel reproductieve keuzemogelijkheden) zullen naar verwachting steeds vaker een gemengd karakter krijgen (Bianchi, 2012; Gezondheidsraad, 2013; Dondorp, 2018). Ze verschaffen dan niet alleen mogelijkheden voor reproductieve keuzes, maar kunnen ook worden ingezet voor het bereiken van gezondheidswinst. Hier valt onder meer te denken aan dragerschapsscreening op 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. Een voorbeeld hiervan is de stofwisselingsziekte medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCAD) (Plantinga, 2018). 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 (Gezondheidsraad 2013). Vanuit ethisch perspectief is de belangrijkste uitdaging bij het opnemen van dergelijke aandoeningen in een dragerschapstest dat de counseling en de besluitvorming gecompliceerd worden door uiteenlopende doelen en keuze-implicaties. Hoewel het in deze richtlijn besproken aanbod van PDO zich richt op dragerschap van ernstige autosomaal recessieve aandoeningen waarbij een afwijkende testuitslag in de regel geen mogelijkheden schept voor tijdige behandeling of preventie van ziekteverschijnselen, valt niet uit te sluiten dat de voor PDO bij consanguine paren gebruikte whole-exome-sequencing (WES) als nevenbevinding ook dragerschap van aandoeningen aan het licht brengt waarvoor dat wel het geval is (zie paragraaf Definities en begrippen in de Algemene Inleiding).

Wet op het bevolkingsonderzoek

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) heeft als doel burgers te beschermen tegen mogelijke 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 bovengenoemde 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 (Kamerstukken II 1990-91, 21 264, nr. 5).

Toen de WBO werd ingevoerd rees de vraag of ook voor vormen van preconceptie dragerschapsscreening een WBO-vergunning nodig was. In een briefwisseling daarover tussen de voorzitter van de Gezondheidsraad en de Minister van VWS (GR 1996, bijlage D) is geconstateerd dat het om te beginnen onduidelijk is of dragerschapsscreening onder de in de WBO gehanteerde definitie van bevolkingsonderzoek valt: is er wel of geen sprake van "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)? Als het moet gaan om (risico-indicatoren voor) ziekte bij de te onderzoeken persoon zelf is het antwoord nee (dragschap van autosomaal recessieve aandoeningen is geen ziekte en geeft de drager ook geen risico op ziekte); als het echter ook kan gaan om risico op ziekte bij het nageslacht is het antwoord ja.

Indien die laatste interpretatie wordt gevolgd - preconceptie dragerschapsscreening is bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO - rijst vervolgens de vraag of het aanbieden van dergelijke screening vergunningplichtig zou zijn. Hiervan was volgens de voorzitter van de Gezondheidsraad waarschijnlijk geen sprake, omdat voor een dragerpaar (behalve de

volgens de wetgever niet als preventie aan te merken keuze voor prenatale diagnostiek en eventuele zwangerschapsafbreking) ook wél als zodanig te beschouwen preventieve opties openstaan. In zijn brief onderstreepte hij dat deze conclusie (geen vergunningplicht voor preconceptie dragerschapsscreening) mogelijk niet spoorde met de intentie van de wetgever. Dat zou dan wellicht reden kunnen zijn om preconceptie dragerschapsscreening alsnog expliciet onder de WBO en – afhankelijk van de aard van de aandoeningen in kwestie – de vergunningplicht te brengen.

In haar reactie liet de minister weten deze suggestie te willen overnemen (Gezondheidsraad, 1996, bijlage D). Aan dat voornemen is echter tot nu toe geen gevolg gegeven. Sindsdien wordt ervan uitgegaan dat preconceptie dragerschapsscreening, nu deze screening niet expliciet onder de werking van de WBO en de vergunningplicht is gebracht, daar niet onder valt (Van der Maas, 2000). Ook nu er gewerkt wordt aan een herziening van de WBO, zijn er geen plannen om daar verandering in te brengen.

Voor deze richtlijn kan er daarom van worden uitgegaan dat voor een aanbod van PDO voor hoogrisicogroepen geen WBO-vergunning nodig is. Dat wil uiteraard niet zeggen dat een dergelijk aanbod niet in overeenstemming zou hoeven te zijn met de voorwaarden voor screening van het hierboven genoemde normatieve kader.

Mogelijke bezwaren tegen PDO

Een algemeen bezwaar tegen preconceptie dragerschapsscreening (en dus ook tegen PDO voor hoogrisicogroepen) is dat het zou neerkomen op een nieuwe vorm van medicalisering (Verweij, 1999). Daarmee wordt bedoeld dat meer en meer terreinen van het leven van mensen worden begrepen en beoordeeld in termen van gezondheid en ziekte; problemen op die terreinen worden geconstrueerd als medische problemen die vragen om een medische oplossing (Nye, 2003). ‘Medicalisering’ is behalve een feitelijke ook een evaluerende term. Als wordt gezegd dat ‘de zwangerschap steeds verder is gemedicaliseerd’, is dat niet alleen bedoeld als een constatering, maar ook als morele kritiek op wat wordt beschouwd als een ongewenste ontwikkeling (Purdy, 2001). Hetzelfde geldt voor ‘medicalisering van de kinderwens’ als kritiek op het aanbod van dragerschapsscreening: na de zwangerschap wordt nu ook de periode van de gezinsvorming vanuit een medische blik gezien en onder medische controle gebracht.

Alhoewel ‘medicalisering’ vaak wordt gebruikt om ontwikkelingen te bekritisieren, is niet altijd duidelijk wat er mee wordt bedoeld. Zoals De Wert heeft betoogd, moet de medicaliseringskritiek uiteengerafeld worden zodat de afzonderlijke bezwaren op hun merites beoordeeld kunnen worden (De Wert, 2013). Het gaat in verband met het onderwerp van deze richtlijn dan ten minste om de volgende bezwaren of zorgen. In de eerste plaats: mensen krijgen iets opgedrongen waar ze mogelijk geen behoefte aan hebben, een medische oplossing voor een probleem dat ze zelf niet als zodanig ervaren. In de tweede plaats: mensen ongevraagd vertellen dat ze tot een ‘hoogrisicogroep’ behoren, betekent een schending van het ‘recht op niet-weten’. Ten derde: het aanwijzen van mensen of groepen met een reproductief risico maakt hen kwetsbaar voor stigmatisering en discriminatie. Verder: testen op dragerschap is een vorm van eugenetische ‘normalisering’; kinderen met aandoeningen of handicaps zijn kennelijk niet welkom in onze samenleving. Ten slotte: met dit soort testen zijn we op weg naar een samenleving waarin aanstaande ouders alleen nog genoeg zullen nemen met het ‘perfecte kind’. Hieronder worden deze vier bezwaren achtereenvolgens besproken.

Een opgedrongen behoefte?

In het algemeen geldt dat paren in de reproductieve leeftijd vaak nog niet (actief) bezig zijn met hun kinderwens. En omdat de geboorte van kinderen met autosomaal recessieve

aandoeningen in de meeste gevallen gezinnen treft die daar niet op voorbereid waren, is het risicobewustzijn in de regel laag. Dat geldt in ieder geval voor de algemene bevolking maar in mindere mate ook voor paren in hoogrisicogroepen. Maar betekent het ontbreken van een actieve vraag naar PDO dat een aanbod ervan haaks staat op de eerdergenoemde

5 autonomiedoelstelling en daarom problematisch is? Mits het aanbod zorgvuldig wordt gebracht, hoeft dat niet zo te zijn. Een ontbrekende manifeste behoefte betekent nog niet dat ook van een latente behoefte geen sprake is (Van der Hout, 2016). Zo beschouwd hoort het juist bij de autonomiedoelstelling om paren informatie te verschaffen die hen in staat stelt hun behoeften met betrekking tot PDO nader te bepalen.

10

Een schending van het recht op niet-weten?

Het morele recht van mensen om verschoond te blijven van door hen niet gewenste informatie over de eigen gezondheid, is ofwel aan de orde als iemand van te voren heeft aangegeven die informatie niet te willen vernemen (op die situatie ziet de juridische

15 verankering van het 'recht op niet-weten' in de WGBO), ofwel wanneer de informatie dermate belastend is dat redelijkerwijs valt aan te nemen dat veel mensen daarmee niet zomaar overvallen willen worden. Wanneer in dat laatste geval niet bekend is wat de betrokkene wel of niet zou willen weten, kunnen hulpverleners voor een lastige afweging worden geplaatst. De betrokkene beschermen tegen mogelijk ongewenste belasting door

20 verontrustende informatie staat dan tegenover zijn of haar belang bij informatie die kan leiden tot gezondheidswinst of reproductieve keuzes mogelijk maakt ('recht op weten'). In de recente richtlijn van de VKGN over het informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen wordt het traspgevijs verschaffen van informatie bepleit, als de beste manier om zoveel mogelijk aan beide belangen recht te doen (VKGN, 2019). Hoewel ook voor het

25 aanbieden van PDO geldt dat sommigen de desbetreffende informatie misschien liever niet zouden krijgen, is van een vergelijkbare afweging hier toch geen sprake, aangezien moeilijk vol te houden valt dat de bewuste informatie (inclusief het behoren tot een 'hoogrisicogroep') dermate verontrustend en belastend is dat hulpverleners zich moeten afvragen of ze mensen daar wel mee mogen lastig vallen. Het belang van het recht op weten

30 van degenen die van PDO gebruik zouden willen maken weegt dan bij voorbaat zwaarder, zoals door Gezondheidsraad benadrukt in zijn advies over prenatale screening (Gezondheidsraad, 2016). Dat neemt niet weg dat informatie over PDO niemand mag worden opgedrongen: als de betrokkenen laten weten geen verdere informatie te wensen, moet dat verzoek uiteraard worden gerespecteerd (Gezondheidsraad, 2007).

35

Leidt het aanbod tot stigmatisering?

Zorgen over sociale stigmatisering worden vaak genoemd in discussies over de aanvaardbaarheid van dragerschapsscreening. Met sociale stigmatisering wordt bedoeld: het labelen van individuen of groepen op basis van in de samenleving als ongewenst

40 beschouwde kenmerken, wat vervolgens een aanknopingspunt kan vormen voor allerlei soorten van discriminatie. Dragerschap van een genetische aandoening kan zo'n kenmerk zijn, met sociale isolatie (bijvoorbeeld met het oog op huwelijkskansen) van dragers binnen een gemeenschap als mogelijk gevolg (Raz & Vizner, 2008). Maar ook het deel uitmaken van een etnische groep die kennelijk in aanmerking komt voor dragerschapsscreening kan een

45 stigmatiserend effect hebben, met gevolgen voor de positie van de leden van die groep in de samenleving als geheel. Een berucht voorbeeld is de verplichte dragerschapsscreening op hemoglobinoopathie voor Afro-Amerikanen in de Verenigde Staten in de jaren zeventig van de vorige eeuw (Markel, 1992). In recente discussies over een mogelijk toekomstig aanbod van brede ('expanded') dragerschapsscreening aan de gehele bevolking hebben diverse

50 auteurs benadrukt dat een dergelijk scenario uitgaat van het idee dat "we are all fellow mutants together" (Muller, 1950) en dat daarmee de kans op stigmatiseringseffecten in vergelijking met 'ancestry-based' screeningsprogramma's aanzienlijk wordt beperkt (Van der

Hout, 2016). Daarmee is echter niet gezegd dat stigmatisering een noodzakelijk gevolg van het aanbieden van dragerschapsonderzoek aan hoogrisicogroepen zou zijn. De kans daarop lijkt kleiner naarmate de bevolking/de doelgroep beter geïnformeerd is over wat het betekent een drager van een recessieve aandoening te zijn. In eerder in Nederland uitgevoerd onderzoek in een populatie met een hoog risico op hemoglobinopathie dragerschap werden geen gevoelens van stigmatisering of angst voor discriminatie gerapporteerd (Lakeman, 2009). Ook het in 2017 afgeronde POM project (preconceptioneel dragerschapsonderzoek op maat) leidde tot die bevinding: bezorgdheid over stigmatisering speelde noch in de genetisch geïsoleerde gemeenschap van Volendam, noch in de Ashkenazi-Joodse gemeenschap in Nederland, een belangrijke rol (Holtkamp, 2016). Hoewel gevoelens van stigmatisering binnen de genoemde hoogrisicopopulaties dus geen grote rol lijken te spelen, kan het uitvragen van etniciteit en consanguiniteit door zorgverleners als een controversieel maatschappelijk onderwerp worden beschouwd. Dit zou de implementatie van een landelijk PDO-programma voor hoogrisicogroepen in de weg kunnen staan. In het proefschrift *Screening for anaemia and haemoglobinopathy before and during pregnancy. A question of ethnicity?* (2012) van Suze Jans kwam naar voren dat verloskundigen en huisartsen bij het registreren van etniciteit tegen zowel praktische als ethische barrières aanliepen. Zij bleken moeite te hebben met het correct identificeren van leden uit hoogrisicopopulaties. Daarnaast gaf een aantal verloskundigen te kennen dat zij vreesden dat hun cliënten zich door het stellen van de etniciteitsvraag gestigmatiseerd of gediscrimineerd zouden voelen en dat daarmee de goede relatie met hun cliënten op het spel zou komen te staan. Om deze barrières het hoofd te bieden, kan er bijv. gebruik worden gemaakt van de folder “Wil je zwanger worden?” (VIMP ZonMw product POM project) (zie ook de Algemene Inleiding). Deze folder kan het gesprek over het risico op dragerschap faciliteren en biedt handvatten om vragen over etniciteit en consanguiniteit op neutrale wijze ter sprake te brengen.

Zijn sommige mensenlevens minder waard?

Volgens aanhangers van de zogenoemde ‘disability rights critique’ maakt het geen verschil of het doel van reproductieve screening, wanneer die niet leidt tot tijdige mogelijkheden voor behandeling of preventie van ziekte, wordt gedefinieerd in termen van gezondheidswinst of autonomie. Ook in het laatste geval zou dergelijke screening een problematische eugenetische doelstelling hebben. Het aanbod nodigt aanstaande ouders immers uit na te denken over de wenselijkheid van het krijgen van een kind met de aandoeningen waarop de test is gericht. Onvermijdelijk zou dit de boodschap impliceren dat de levens van mensen met die aandoeningen minder waard zijn dan de levens van andere mensen (Parens, 2000; Reinders, 2000; Thomas, 2016). Deze kritiek is niet overtuigend. De reden voor het aanbod van PDO is de constatering dat de aandoeningen in kwestie een grote impact hebben op de levenskwaliteit van kinderen en de gezinnen waarin ze geboren worden. Veel paren die eerder een kind met een dergelijke aandoening kregen, en daardoor weten dat ze een dragerpaar zijn, kiezen in de volgende zwangerschap voor prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Daarmee is niets gezegd over de waarde van de levens van mensen met die aandoeningen. Dat ieder mensenleven evenveel waard is, wordt door het screeningsaanbod niet ontkend.

Verdere kritiek vanuit het ‘disability rights’ perspectief is dat die verminderde levenskwaliteit het gevolg is van een te weinig inclusieve samenleving en dat dáár iets aan zou moeten gebeuren in plaats van aanstaande ouders de ‘medicaliserende’ mogelijkheid te bieden de geboorte van kinderen met bepaalde aandoeningen te voorkomen. Deze kritiek komt neer op een eenzijdige verabsolutering van het zogenoemde ‘sociale model van handicaps’, dat suggereert dat alle problemen die het leven met aandoeningen of ziektes met zich meebrengt uitsluitend op het conto van de samenleving geschoven kunnen worden (Shakespeare, 2014). Dat laat onverlet dat het voor de aanvaardbaarheid van reproductieve

screening essentieel is dat goede zorg bestaat voor mensen met ziekten of handicaps en voor gezinnen waar kinderen met ziekten of handicaps geboren worden, en dat de samenleving ook voor mensen die met ziekten of handicaps leven, voldoende 'inclusief' is. Als het daaraan ontbreekt, komt het eerdergenoemde doel: verschaffen van autonome reproductieve keuzes, bij voorbaat in de knel.

Een hellend vlak naar 'het perfecte kind'?

Nauw aansluitend bij het vorige is de suggestie van 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). Het probleem van dergelijke 'hellend vlak' redeneringen is hun fatalistische karakter. De gedachte is: nu gaat het nog om ernstige aandoeningen, maar met een paar tussenstappen brengt ons dat vanzelf bij de gevreesde 'designer baby': het scenario waarin ouders hun kinderen als producten zien die aan vooropgezette wensen en voorkeuren moeten voldoen. De vraag is waar dat 'vanzelf' op is gebaseerd. In ieder geval levert dit geen concreet argument op om de in deze richtlijn bedoelde vormen van PDO te problematiseren. Dragerparen in staat stellen tot het nemen van reproductieve beslissingen in het licht van de voor hen sterk verhoogde kans op een kind met een ernstige aandoening heeft niets te maken met het faciliteren van een voorkeur voor het 'perfecte kind'.

Preconceptioneel of prenataal

Gelet op het beoogde doel van de in deze richtlijn bedoelde vorm van reproductieve screening (het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes door aanstaande ouders), verdient een aanbod aan paren met kinderwens die nog niet zwanger zijn, de voorkeur boven een aanbod tijdens de zwangerschap. De reden hiervoor is dat het aantal reproductieve keuzes voor dragerparen dat door preconceptie screening mogelijk wordt gemaakt groter is dan bij een prenataal aanbod, terwijl de paren in kwestie bovendien niet onder tijdsdruk hoeven te beslissen wat ze met de verkregen informatie over hun reproductieve risico willen doen. Bij prenatale dragerschapsscreening komen dragerparen voor een beperkt aantal buitengewoon lastige keuzes te staan in de toch al emotioneel geladen situatie van een zwangerschap. Om te beginnen is er de vraag of ze prenatale diagnostiek willen laten doen om vast te stellen of de foetus daadwerkelijk is aangedaan (en dus van beide ouders de (waarschijnlijk) pathogene genvariant heeft geërfd). Zolang daarvoor vaak nog een invasieve test (vlokkentest, vruchtwaterpunctie) nodig is, bestaat een klein maar niet-verwaarloosbaar risico op verlies van de zwangerschap, waarbij het in 3 op de 4 gevallen gaat om een niet-aangedane foetus (Salomon, 2019). Als de foetus daadwerkelijk is aangedaan en het paar de geboorte van een ziek kind wil voorkomen, dan kan dat alleen door het afbreken van een zeer waarschijnlijk gewenste zwangerschap. Als paren met kinderwens daarentegen al vóór de zwangerschap weten dat ze een dragerpaar zijn, hebben ze ook andere mogelijkheden om de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen. Ze kunnen overwegen om gebruik te maken van een IVF-behandeling gecombineerd met embryoselectie middels PGD, of om een kind krijgen met behulp van een gameetdonor. Als ze afkerig staan tegenover een medisch traject, kunnen ze ook besluiten om geen kinderen te krijgen, zich voorbereiden op de komst van een kind met de ziekte, of adoptie overwegen. Al die keuzemogelijkheden hebben hun eigen specifieke voor- en nadelen die door ieder paar weer anders zullen worden beoordeeld. Sommige paren zullen nog altijd willen kiezen voor 'gewoon' zwanger worden en dan wel of niet gebruikmaken van 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.

Hoewel een preconceptioneel aanbod dus belangrijke moreel relevante voordelen heeft boven dragerschapsscreening tijdens de zwangerschap, is een nadeel dat de doelgroep

(paren met een mogelijke kinderwens) moeilijker te bereiken valt. Ook bij het in deze richtlijn bedoelde aanbod van PDO aan paren met kinderwens uit hoogrisicogroepen is onvermijdelijk dat een deel van de doelgroep het aanbod niet tijdig, dat wil zeggen voorafgaand aan een eventuele zwangerschap, zal krijgen. Het is belangrijk dat voor hen, maar ook voor paren die eerder besloten niet van het PDO-aanbod gebruik te maken, een 'backup' of vangnetmogelijkheid bestaat in de vorm van informatie en desgewenst dragerschapsonderzoek tijdens de vroege zwangerschap, zoals bijvoorbeeld voor hemoglobinopathie dragerschap via verloskundigenpraktijken (Holtkamp, 2018).

10 **Scope: afbakening van het aanbod**

Het in deze richtlijn bedoelde aanbod is gericht op autosomaal recessieve 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 (zie module 1). De afzonderlijke aandoeningen zijn zeldzaam, al is de frequentie in de afzonderlijke hoogrisicogroepen per definitie hoger dan in de algemene bevolking. Ondanks de relatieve zeldzaamheid van de aandoeningen in kwestie, gaat het vanwege de ernst en de totale ziektelast om een belangrijk gezondheidsprobleem (zie de eerdergenoemde voorwaarden voor verantwoorde screening).

Een harde grens tussen ernstige en milde aandoeningen valt niet te trekken, omdat subjectieve beoordelingen en ervaringen onvermijdelijk een rol spelen bij de toeschrijving van die karakteristieken (Wertz, 2002). 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 te komen tot een definitie van wat verstaan wordt onder "ernstige aandoeningen" om daarmee te kunnen bepalen welke aandoeningen al dan niet meegenomen zouden moeten worden in een test (Molster, 2017). Met het oog op de ontwikkeling van aan de gehele bevolking aan te bieden preconceptie dragerschapsscreening voor een groot aantal aandoeningen tegelijk hielden Lazarin et al. een survey onder professionals in de gezondheidszorg (Lazarin, 2014). 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.

Redenen voor beperking tot ernstige aandoeningen van de kinderleeftijd

De beperking tot ernstige aandoeningen die al op de kinderleeftijd optreden is vooral van belang met het oog op de balans tussen voordelen en nadelen voor degenen aan wie het aanbod wordt gedaan. Bij de voordelen gaat het uiteraard om de reproductieve keuzemogelijkheden die beschikbaar komen voor dragerparen die daar gebruik van zouden willen maken. Die voordelen zijn groter naarmate de aard van de aandoeningen ernstiger is. Inclusie van milde(re) en/of goed behandelbare, dan wel later in het leven optredende aandoeningen, kan mogelijk juist nadelig uitpakken: de bevinding een dragerpaar voor dergelijke aandoeningen te zijn, zou kunnen leiden tot voor de betrokkenen moeilijk te hanteren reproductieve beslissingen, of tot latere beslissingsspijt. Vooralsnog is dit speculatief; nader psychosociaal onderzoek in de context van preconceptie dragerschapsscreening zal over de impact en de dynamiek van de besluitvorming naar verwachting meer inzicht kunnen verschaffen.

Verder moet worden bedacht dat PGD als reproductieve optie op basis van de in Nederland geldende regelgeving slechts beschikbaar is voor paren met een "hoog individueel risico" op een kind met een "ernstige genetische aandoening of ziekte" (Regeling PGD). Een landelijke

indicatiecommissie (LIC) bepaalt of voor specifieke nieuwe/niet eerder aangemelde aandoeningen aan die eis wordt voldaan (Dondorp, 2019). Ook prenatale diagnostiek is niet vanzelfsprekend beschikbaar voor hulpvragers met een verhoogd risico op een kind met een milde aandoening, al wordt de beoordeling in dat geval aan de praktijk overgelaten. Het ligt voor de hand om de afbakening van het screeningspaneel voor PDO zoveel mogelijk te beperken tot aandoeningen waarvoor vervolgopties als PGD of prenatale diagnostiek beschikbaar zijn, om te voorkomen dat dragerparen worden opgezadeld met risico-informatie waar ze vervolgens weinig mee kunnen in termen van prenatale diagnostiek en/of PGD.

10

Ten slotte: een belangrijk argument om het aanbod te beperken tot aandoeningen die al op de kinderleeftijd tot ziekte leiden is het beschermen van de informatiele privacy van toekomstige kinderen: als dragerparen geen reden zien de geboorte van een kind met een pas later in het leven optredende ernstige aandoening te voorkomen, zal een kind geboren worden waarvan al vanaf de geboorte bekend is dat het een kans van 1 op 4 heeft om de desbetreffende aandoening te krijgen. Dat staat haaks op erkenning van het morele recht van iedere persoon om zelf te bepalen wat zij over haar eigen gezondheidsvooruitzichten te weten wil komen (Gezondheidsraad, 2010).

20

Nevenbevindingen

Hoewel er dus goede redenen zijn om het PDO-aanbod (in ieder geval vooralsnog) te beperken tot aandoeningen binnen de genoemde afbakening, passen hierbij de volgende kanttekeningen.

25

In de eerste plaats 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, dient de ernstigste verschijningsvorm als bepalend voor inclusie in het paneel te worden beschouwd. Het is dan onvermijdelijk dat ook dragerschap van mildere DNA-varianten van een aandoening kan worden gevonden. In feite kunnen deze mildere DNA-varianten in hetzelfde gen beschouwd worden als nevenbevindingen van een op ernstige aandoeningen gericht aanbod van PDO. Het gaat hier immers om “(waarschijnlijk) pathogene DNA varianten in één van de onderzochte genen waar de dragerschapstest niet direct op gericht was, maar die niet afgeschermd konden worden bij de analyse van de testresultaten en die wel medische relevantie hebben of kunnen hebben voor de geteste persoon of haar/zijn nageslacht of overige familie” (zie de Algemene Inleiding).

35

In de tweede plaats: ook het PDO-aanbod aan consanguine paren is gericht op het vinden van dragerparen van aandoeningen binnen de eerder genoemde afbakening. Maar om dragerschap van zeer zeldzame aandoeningen binnen die afbakening niet te missen, is voor deze doelgroep een brede dragerschapstest middels een whole-exome-sequencing (WES)-benadering aangewezen waar vele honderden genen tegelijkertijd worden getest. Dergelijke testen zullen onvermijdelijk ook kunnen leiden tot de identificatie van dragerparen van milde(re) en/of goed-behandelbare en/of pas later in het leven verschijnselen gevende autosomaal recessieve aandoeningen, die als nevenbevindingen kunnen worden beschouwd. Gezien het verschil in aantal genen tussen de smalle en de brede tests, zal het in de regel vaker voorkomen dat er bij de brede tests mildere varianten worden gevonden die als nevenbevinding kunnen worden beschouwd.

40

45

50

Omdat ‘respect voor autonomie’ ook inhoudt dat ieders ‘recht op niet-weten’ zoveel als mogelijk is moet worden gerespecteerd, zouden paren bij de *pre-test* counseling idealiter in staat moeten worden gesteld aan te geven of ze (bepaalde) nevenbevindingen wel of niet willen vernemen (Ploem, 2014). In zijn advies over nevenbevindingen schrijft de

Gezondheidsraad hierover: “Naarmate de kans op (zeer) uiteenlopende nevenbevindingen toeneemt, zoals bij genetisch onderzoek, betekent het verstrekken van informatie over (de kans op) specifieke nevenbevindingen een grotere uitdaging voor de behandelend arts. Dat is dan al snel niet meer te verwezenlijken vanwege tijdgebrek of gevaar van een ‘overload’ aan informatie. Voor genetische tests op basis van next generation sequencing is daarom wel voorgesteld om patiënten in meer algemene zin te informeren over (de kans op) soorten nevenbevindingen en typen implicaties” (Gezondheidsraad, 2014). Ook in de context van het in deze richtlijn bedoelde WES-gebaseerde PDO-aanbod voor consanguine paren zal vanwege de veelheid van mogelijke uitkomsten voor een dergelijke ‘generic consent’ gekozen moeten worden. Onvermijdelijk betekent dit dat het ideaal van autonome reproductieve keuze (op basis van kennis/begrip en persoonlijke waarden) in de praktijk aan beperkingen gebonden is.

Over het beleid met betrekking tot het rapporteren van nevenbevindingen (welke varianten dienen wel/niet in de rapportage gemeld te worden) kunnen afspraken gemaakt worden tussen het laboratorium en de aanvragers. Het verdient aanbeveling hiervoor een lokale multidisciplinaire commissie in te stellen met als taak het beleid te helpen bepalen en te adviseren bij soms lastige besluitvorming in concrete gevallen. In deze commissie is bij voorkeur expertise aanwezig op de terreinen van de klinisch genetische laboratoriumdiagnostiek, de klinische genetica, een inhoudsdeskundig specialist en de ethiek, mogelijk aangevuld met een patiëntvertegenwoordiger. Paren moeten in ieder geval worden geïnformeerd over klinisch relevante nevenbevindingen die aanleiding kunnen geven tot specifieke reproductieve keuzes of (in geval van behandelbare aandoeningen) tijdige pre- of postnatale interventie.

Nader wetenschappelijk onderzoek naar de psychosociale implicaties van het aanbod kan uitwijzen of het wel of niet gewenst is om het rapporteren dan wel het aan het licht brengen van mildere varianten of aandoeningen zoveel mogelijk te voorkomen. Om op dit punt nog ontbrekende kennis te verwerven met het oog op richtlijnen, verdient het aanbeveling om aan het aanbod van bredere PDO tests bij consanguine paren evaluatieonderzoek te verbinden.

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 (waaronder PDO voor hoogrisicogroepen) is dit meer dan een belangrijke randvoorwaarde. Het mogelijk maken van een eigen weloverwogen reproductieve keuze is hier immers het *doel* van het aanbod. Om dat te bereiken moeten paren met kinderwens uit de hoogrisicogroepen door de zorgverlener worden herkend en moet de voorlichting toereikend, evenwichtig en begrijpelijk zijn. Dit stelt niet alleen hoge eisen aan de medische – en meer specifiek: genetische – expertise van de zorgverlener, maar ook aan zijn of haar communicatieve vaardigheden. Het verschaffen van toegankelijke informatie over PDO is verre van eenvoudig, niet alleen omdat veel mensen weinig kennis over genetica hebben, maar ook omdat de informatie vaak relatief complex is. Paren met kinderwens die reeds op de hoogte zijn van hun hogere kans om een dragerpaar te zijn, beschikken mogelijk wel over enige achtergrondkennis. Het grootste deel van de doelgroep zal echter voor het eerst van de zorgverlener horen over PDO en het risico op dragerschap. Bij dit deel van de wensouders zal de voorlichting enige ongerustheid in de hand kunnen werken (Gezondheidsraad, 2007). Hoewel het eerdergenoemde ‘recht op niet-weten’ ook inhoudt dat mensen moeten kunnen aangeven dat zij verschoond willen blijven van verdere informatie over PDO, wil dat niet zeggen dat hulpverleners pas informatie over het aanbod mogen geven als ze eerst omzichtig hebben afgetast of die informatie wel op prijs wordt gesteld. Het is immers niet

denkbeeldig dat het aanbod dan niet al diegenen bereikt die er gebruik van hadden willen maken (Gezondheidsraad, 2016).

5 Het counselingstraject bestaat uit meerdere fasen (zie voor nadere details, ook voor het verwijzersconsult module 4). De voorafgaande oftewel *pre-test* counseling dient paren in staat te stellen een weloverwogen keuze te maken om al dan niet aan PDO deel te nemen. 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. Het informeren van paren
10 die op basis van hun etniciteit dan wel geografische afkomst een verhoogd risico lopen om een dragerpaar te zijn, stelt andere eisen aan de *pre-test* counseling dan het informeren van consanguine paren.

15 *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. Bij een niet-afwijkende testuitslag dient *post-test* counseling wel beschikbaar te zijn voor paren die dat wensen.

20 Gelet op het doel van het aanbod moet zowel de *pre-test* als de *post-test* counseling zoveel mogelijk niet-directief zijn. Hiermee wordt bedoeld dat niet naar een bepaalde door de counselors geprefereerde keuze mag worden toegewerkt. Dat betekent overigens niet dat de vraag wat een moreel verantwoorde beslissing is geen onderdeel van de counseling zou mogen zijn. Denk hier bijvoorbeeld aan de situatie waarin een dragerpaar van een zeer
25 ernstige aandoening zou besluiten om 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.

30 **Paar of individu**

Een ander discussiepunt dat gepaard gaat met het aanbieden van PDO, betreft de vraag of het aanbod en/of de uitslag van de test gericht moet(en) zijn op individuen of paren. Bij een aanbod aan *paren* is de vervolgvraag of de uitslag van de test gericht moet zijn aan beide partners afzonderlijk (rapporteren van individuele uitslagen) of dat het paar als
35 reproductieve eenheid moet worden beschouwd (rapporteren van alleen parenuitslagen). In module 3 worden de voor- en nadelen van het rapporteren van individuele uitslagen versus een parenuitslag op een rij gezet. Een ethisch aspect hierbij betreft de vraag of de autonomiedoelstelling individuele uitslagen vereist (Harper & Clarke, 1997). Dat zou zo zijn als het bevorderen van reproductieve autonomie als zodanig het doel van het aanbod is.
40 Hierboven 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 terugkoppelen van individuele testuitslagen niet vanzelfsprekend. Vanuit dit perspectief is met name de parenuitslag (allebei drager of allebei geen drager van dezelfde ziekte) relevant. Immers, alleen dragerparen hebben een sterk
45 verhoogd risico van 1 op 4 (25%) in elke zwangerschap dat hun kind de ziekte erft waar ze samen drager van zijn. Kennis over individueel dragerschap heeft minder reproductieve waarde. Het terugkoppelen van parenuitslagen stemt dus niet alleen overeen met het doel van PDO voor hoogrisicogroepen, maar kan, met name als er sprake is van het inzetten van een brede dragerschapstest, vanuit kosten oogpunt soms ook beter worden gerechtvaardigd.
50 Aangezien er veel minder dragerparen dan individuele dragers zijn, zal bij het louter terugkoppelen van parenuitslagen in het geval van een ECS-aanbod veel minder *post-test* counseling nodig zijn. Dit betekent minder druk op de gezondheidszorg, zowel als het gaat

om financiën als om capaciteit (zie module 3). Voor PDO op een beperkt aantal aandoeningen, zoals dit vaak het geval is bij hoogrisicogroepen op basis van etnische of geografische afkomst, is sequentieel testen in de huidige praktijk de meest gekozen route en ook goedkoper. Omdat getest wordt op een veel beperkter aantal aandoeningen, zal in de meeste gevallen de eerste partner geen drager blijken te zijn en hoeft de tweede partner niet meer te worden getest.

Het kan zijn dat paren die geen individuele uitslag hebben gekregen, die toch willen hebben. Zowel de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) als de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) geven patiënten recht op inzage in hun medisch dossier. Als in het medisch dossier informatie staat over individueel dragerschap, dan dient dit desgevraagd inderdaad teruggekoppeld te worden. Maar wanneer de analyse-pipeline van een dragerschapstest in het DNA laboratorium zo is ingericht dat er geen individuele uitslagen (maar alleen parenuitslagen) worden gegenereerd, is er geen persoonlijke informatie die mensen wordt onthouden. Omdat het recht op inzage mede is ingesteld om te kunnen controleren of persoonsgegevens op de juiste manier zijn verwerkt en opgeslagen, hebben mensen wel het recht om hun ruwe (DNA) data op te vragen. Uit deze data kunnen ze desgewenst tegen betaling (door een deskundige binnen de gezondheidszorg of bij een commerciële aanbieder) informatie over individueel dragerschap (laten) afleiden. Uit het recht op het verkrijgen van die ruwe data volgt dus niet het recht op vergoede *interpretatie* van deze data in termen van informatie over individueel dragerschap (Plantinga, 2019). Daarnaast hebben patiënten het recht om te verzoeken gegevens uit hun medisch dossier te laten vernietigen: bij een parenuitslag zal dan de gezamenlijke uitslag in het dossier van de (ex-)partner blijven staan. Dit is met name van belang bij gebleken dragerparen omdat dan het individueel dragerschap van de betreffende ziekte in het dossier van de (ex-)partner blijft staan.

Ten slotte

Het gaat in deze richtlijn om een aanbod van PDO aan paren in hoogrisicogroepen. Hoe kunnen deze risicoparen het beste herkend en benaderd worden? Verdient programmatische screening de voorkeur, of volstaat een zogenoemde 'opportunistische benadering' waarbij zorgverleners gebruikmaken van de gelegenheid die zich voordoet als leden van de doelgroep zich om welke andere reden dan ook bij hen melden? Die laatste benadering is verondersteld in deze richtlijn. Praktische overwegingen pleiten voor die keuze; een programmatisch screeningsaanbod is een veel grotere uitdaging waarvoor de voorwaarden op dit moment nog ontbreken. Dat neemt niet weg dat het 'opportunistische' karakter van het aanbod de vraag oproept of het wel rechtvaardig is om alleen degenen die zich bij een zorgverlener melden te informeren over PDO; zouden niet alle paren die behoren tot een hoogrisicogroep van PDO moeten kunnen profiteren? De hier gepresenteerde richtlijn heeft in zoverre een voorlopig karakter dat verdere discussie in de samenleving over de wenselijkheid van programmatische dragerschapsscreening in de komende jaren zeker te verwachten valt. Daarbij gaat het niet alleen om de vraag naar de wenselijkheid van dergelijke screening voor paren in hoogrisicogroepen, maar ook om de vraag of PDO beschikbaar zou moeten zijn voor alle paren met kinderwens uit de algemene bevolking in de vorm van brede dragerschapstests naar een groot aantal autosomaal recessieve aandoeningen ("Expanded Universal Carrier Screening"), zoals inmiddels in Australië en België (pilots, zie de Algemene Inleiding). Over de voorwaarden waaronder een dergelijk aanbod verantwoord zou kunnen zijn, is nadere reflectie en discussie gewenst (Henneman, 2016; Holtkamp, 2017; Van der Hout, 2016).

Aanbevelingen

Voor zorgverleners

Zorg voor overeenstemming tussen de manier waarop het aanbod van PDO in de praktijk gestalte krijgt en het beoogde doel van dat aanbod. Het doel van PDO is het aanbieden van autonome reproductieve keuzemogelijkheden voorafgaande aan een zwangerschap. PDO stelt dragerparen in staat 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. Paren die hierover niet verder geïnformeerd willen worden, hoeven niet verwezen te worden (recht op niet-weten).

5

Maak gebruik van bestaande handvatten voor het op een neutrale wijze ter sprake brengen van vragen over etniciteit en consanguiniteit.

10

Zet in op het bereiken van de doelgroep voordat sprake is van zwangerschap, maar zorg voor een back-up tijdens de vroege zwangerschap voor degenen bij wie dat niet is gelukt en die toch van het aanbod gebruik willen maken.

15

Focus bij de afbakening van het aanbod op ernstige aandoeningen van de kinderleeftijd. Koppel psychosociaal onderzoek naar de impact van PDO en de dynamiek van de besluitvorming aan de introductie van het aanbod met het oog op evaluatie van de gemaakte beleidskeuzes.

20

Zorg voor een duidelijk beleid met betrekking tot het rapporteren van nevenbevindingen; overweeg daarvoor een multidisciplinaire commissie in te stellen. Leg vast dat paren in ieder geval moeten worden geïnformeerd over klinisch relevante nevenbevindingen die aanleiding kunnen geven tot specifieke reproductieve keuzes of (in geval van behandelbare aandoeningen) tijdige pre-of postnatale interventie.

25

Streef naar zoveel mogelijk niet-directieve counseling.

30

Voor de overheid, beleidsmakers:

Neem het initiatief voor nadere reflectie en debat over de voorwaarden waaronder programmatische dragerschapsscreening in de algemene bevolking, waarbij nu ook te denken valt aan de mogelijke inzet van brede dragerschapstests, het beste gestalte kan krijgen.

35

Literatuur

Andermann, A., Blancaert, I., Beauchamp, S., & Déry, V. (2008). Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bulletin of the World Health Organization, 86, 317-319.

40

Bianchi, D.W. (2012). From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. Nat Med 18(7), 1041–1051.

Clarke A.J. (1997). Prenatal screening. Paradigms and perspectives. In: Harper DS, Clark AJ, editors. Genetics, Society and Clinical Practice. Oxford: Bios Scientific Publishers, 119-140.

45

Cousens, N.E., Gaff, C.L., Metcalfe, S.A., & Delatycki, M.B. (2010). Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice. Eur J Hum Genet. 2010;18(10):1077-83.

50

Chokoshvili, D., Vears, D., & Borry, P. (2018). Expanded carrier screening for monogenic disorders: where are we now?. Prenatal diagnosis, 38(1), 59-66.

- De Wert, G. M. W. R., & Wachter, M. A. (1990). Mag ik uw genenpaspoort?: ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Ambo.
- De Wert, G.M., Dondorp, W.J. & Knoppers, B.M. (2012). Preconception care and genetic risk: ethical issues. *J Community Genet* 3(3), 221-228.
- 5 De Wert, G. (2013). 'Medicalisering' van de voortplanting: een ethische verkenning van prenatale screening. *Tijds Gezondheidszorg & Ethiek* 23(3), 78-83.
- Dondorp, W., De Wert, G., Bombard, Y., Bianchi, D. W., Bergmann, C., Borry, P., ... & Henneman, L. (2015). Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*, 23(11), 1438-1450.
- 10 Dondorp, W. & De Wert G. (2018). The 'Normalization' of Prenatal Screening: Prevention as Prenatal Beneficence. Ch 12 in: Schmitz D, Clarke A, Dondorp W, editors. *The Fetus as a Patient. A Contested Concept and its Normative Implications*. Abingdon, UK: Routledge (Taylor & Francis), 144-153.
- 15 Dondorp, W.J., de Die-Smulders, C.E.M. & De Wert, G. (2019). Pre-implantatie genetische diagnostiek: de bewaking van een moreel beladen praktijk. *Tijds Gezondheidszorg & Ethiek* 29(1), 9-14.
- Gezondheidsraad: Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. (1994). Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr 1994/22.
- 20 Gezondheidsraad: Commissie WBO. (1996). Proeve toepassing Wet bevolkingsonderzoek: cystische fibrose. Rijswijk: Gezondheidsraad, publicatienr 1996/20.
- Gezondheidsraad. (2001). Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr 2001/11.
- Gezondheidsraad. (2007). Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr 2007/19.
- 25 Gezondheidsraad. (2008). Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr 2008/05.
- Gezondheidsraad, (2010). Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning. Den Haag: Gezondheidsraad/Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG), 2010, publicatienr 2010/15.
- 30 Gezondheidsraad. (2013). NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr. 2013/34.
- Gezondheidsraad. (2014). Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr. 2014/13.
- 35 Harper, P. S., & Clarke, A. J. (1997). *Genetics, society and clinical practice*. Garland Science.
- Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., et al. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet*; 24(6): e1-e12.
- Holtkamp, K.C.A., Van Maarle, M.C., Schouten, M.J., Dondorp, W J., Lakeman, P., Henneman, L. (2016). Do people from the Jewish community prefer ancestry-based or pan-ethnic expanded carrier screening?. *Eur J Hum Genetics*, 24(2), 171.
- 40 Holtkamp, K.C.A., Mathijssen, I.B., Lakeman, P., van Maarle, M.C., Dondorp, W.J, Henneman, L., Cornel MC. (2017). Factors for successful implementation of population-based expanded carrier screening: learning from existing initiatives. *Eur J Public Health*. 27(2), 372-377.
- 45 Holtkamp, K.C.A., Lakeman, P., Hader, H., Jans, S.M.J.P., Hoenderdos, M., Playfair, H.A.M., Cornel, M.C., Peters. M. & Henneman, L. (2018) Experiences of a High-Risk Population with Prenatal Hemoglobinopathy Carrier Screening in a Primary Care Setting: a Qualitative Study. *J Genet Couns*. 27(3), 635-646.
- Juth, N., & Munthe, C. (2011). The ethics of screening in health care and medicine: serving society or serving the patient? (Vol. 51). Springer Science & Business Media.
- 50 Lazarin, G.A., Hawthorne, F., Collins, N.S., Platt, E.A., Evans E.A., Haque, I.S. (2014). Systematic Classification of Disease Severity for Evaluation of Expanded Carrier Screening Panels. *PLoS One* 9(12), e114391.

- Lakeman, P., Plass, A.M., Henneman, L., Bezemer, P.,D., Cornel, M.C., Ten Kate, L.P. (2009). 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.* 17(8), 999-1009.
- 5 Markel, H. (1992). The stigma of disease: implications of genetic screening. *Am J Med*, 93(2), 209-215.
- Molster, C.M., Lister, K., Metternick-Jones, S., Baynam, G., Clarke AJ, Straub V., Dawkins HJ. & Laing N. (2017). Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. *Front Public Health*, 4(5),25.
- 10 Muller H.J., (1950). Our load of mutations. *Am J Hum Genet* 2(2), 111-176.
- Munthe C. (2015). A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal. *Bioethics* 29(1): 36–45.
- Nye, R.A. (2003). The evolution of the concept of medicalization in the late twentieth century. *J Hist Behav Sci* 39(2), 115-129.
- 15 Parens, E., & Asch, A. (Eds.). (2000). Prenatal testing and disability rights. Georgetown University Press.
- Plantinga, M., van Langen, I. (2018). Dragerschapsscreening als alternatieve route. *Biowetenschappen en Maatschappij*, 10, 58-59.
- 20 Plantinga, M., Birnie, E., Schuurmans, J., Buitenhuis, A. H., Boersma, E., Lucassen, A. M., ... & Ranchor, A. V. (2019). Expanded carrier screening for autosomal recessive conditions in health care: Arguments for a couple-based approach and examination of couples' views. *Prenatal diagnosis*.
- Ploem, C. (2014) Handling unsolicited findings in clinical care: a legal perspective. *Eur J Health Law*, 21(5), 489-504
- 25 Purdy L. (2001) Medicalization, medical necessity, and feminist medicine. *Bioethics*. 2001 Jun;15(3):248-61. Raz, A. E., & Vizner, Y. (2008). Carrier matching and collective socialization in community genetics: Dor Yeshorim and the reinforcement of stigma. *Social Science & Medicine*, 67(9), 1361-1369.
- 30 Salomon, L.J., Sotiriadis, A., Wulff, C.B., Odibo, A. & Akolekar, R. (2019). Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of the literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. May 23. doi: 10.1002/uog.20353. [Epub ahead of print].
- Shakespeare, T. (2014). Disability rights and wrongs revisited. Second edition. London & New York, Routledge
- 35 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2019). Bloedonderzoek zwangeren: voor professionals. <https://www.rivm.nl/bloedonderzoek-zwangeren/voor-professionals>.
- Reinders, J. (2000). The future of the disabled in liberal society. Notre Dame: University of Notre Dame Pres.
- 40 Stapleton G. (2017).Qualifying choice: ethical reflection on the scope of prenatal screening. *Med Health Care Philos.*20(2), 195-205.
- Thomas, G.M. & Rothman, B.K. (2016).Keeping the Backdoor to Eugenics Ajar? Disability and the Future of Prenatal Screening. *AMA J Ethics* 18(4), 406-15.
- 45 Van der Hout, S., Holtkamp, K., Henneman, L., De Wert, G., & Dondorp W. (2016). Advantages of expanded universal carrier screening: What is at stake? *Eur J Hum Genet*;25:17-21.
- Van der Hout, S., Dondorp W., & De Wert G. (2019). The aims of expanded universal carrier screening: Autonomy, prevention, and responsible parenthood. *Bioethics*.
- 50 Van der Maas, P.J., Baan, C.A., Korfage, I.J., Gevers, J.K.M. & Roscam Abbing, H.D.C. (2000). Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek. Den Haag: ZorgOnderzoek Nederland, Reeks evaluatie regelgeving nr. 5.

- Verweij, M. (1999). Medicalization as a moral problem for preventive medicine. *Bioethics*, 13(2), 89-113.
- Wertz, D.C. & Knoppers, B.M. (2002). Serious genetic disorders: can or should they be defined? *Am J Med Genet*. 108(1):29-35.
- 5 Wilson, J.M.G., Jungner, G. (1968). Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization.

Module 1: Definitie van hoogrisicogroepen

Uitgangsvraag

- 5 Welke paren in de algemene bevolking behoren tot hoogrisicogroepen waarvoor een hogere kans geldt om een dragerpaar te zijn van een autosomaal recessieve aandoening met een verhoogd risico op een aangedaan kind, ten opzichte van het algemene risico in de algemene bevolking in Nederland?

De uitgangsvraag omvat de volgende onderdelen:

- 10 1. Wanneer wordt gesproken over een hoger risico ten opzichte van het risico voor de algemene bevolking in Nederland?
2. Welke “groepen” worden in deze richtlijn gedefinieerd als hoogrisicogroepen?
3. Wanneer komen paren uit hoogrisicogroepen in aanmerking voor PDO?
- 15 4. Door wie zouden paren uit hoogrisicogroepen geïnformeerd kunnen worden over de beschikbaarheid van PDO of een aanbod van een dragerschapstest kunnen ontvangen?

Inleiding

- 20 De richtlijn preconceptie dragerschapsonderzoek voor hoogrisicogroepen richt zich op paren (en individuen) die op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit 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 in Nederland van de gehele bevolking om drager of dragerpaar te zijn van die aandoening(en). Dragerparen hebben een verhoogd risico van 1 op 4 (25%) op het krijgen van een aangedaan
- 25 kind in elke zwangerschap. Gemiddeld is 1 op 150 paren in de algemene Nederlandse bevolking een dragerpaar van een ernstige autosomaal recessieve aandoening (Francioli, 2014; Plantinga, 2016).

Zoeken en selecteren

- 30 De definiëring van hoogrisicogroepen is ontstaan door voortschrijdend inzicht en op basis van nationale publicaties en buitenlandse richtlijnen. Er is door middel van een oriënterende search (zie de Verantwoording) breed gezocht naar hoogrisicogroepen en expanded carrier screening. Hoe breder de bevolking (de patiëntengroep) wordt ingedeeld, hoe meer mensen uit de bevolking kunnen worden gerelateerd aan een hoogrisicogroep. Voor de Nederlandse
- 35 bevolking zijn echter slechts een aantal groepen relevant.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

40 Conclusies

Niet van toepassing.

Overwegingen

- 45 **1. Wanneer wordt gesproken over hoger risico ten opzichte van het algemene risico voor de algemene bevolking in Nederland?**

- 50 De term *hoogrisicogroep* verwijst in deze naar paren (en individuen) 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 een drager of dragerpaar te zijn van die aandoening(en) op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit.

Conceptrichtlijn Preconceptie Dragerschapsonderzoek

De uitslag van de dragerschapstest bepaalt of zij *daadwerkelijk* een dragerpaar zijn met een *verhoogd risico van 1 op 4 (25%)* in elke zwangerschap op het krijgen van een kind met één of meerdere specifieke recessieve aandoeningen. Een koppel is een dragerpaar als de man en de vrouw beiden (heterozygoot) drager zijn van een klasse 4 of 5 variant in hetzelfde gen.

In de richtlijn is er voor gekozen om geen exacte afbakening te hanteren voor een dragerschapsfrequentie van een specifieke aandoening voor de definitie van een hoogrisicogroep.

Hierbij aangetekend dat paren met een positieve familieanamnese een hogere kans hebben om een dragerpaar te zijn en daarmee een indicatie voor dragerschapsonderzoek. Deze paren vallen buiten de doelstelling van deze richtlijn (zie H1 Inleiding).

15

2. Welke “groepen” worden in deze richtlijn gedefinieerd als hoogrisicogroepen?

2a. Hoogrisicogroepen op basis van oorspronkelijke etnische of geografische afkomst

In Nederland zijn in de algemene bevolking specifieke groepen aan te wijzen met een hoger risico ten opzichte van het algemene bevolkingsrisico op dragerschap van één of enkele *specifieke* autosomaal recessieve aandoeningen op basis van de oorspronkelijke etnische en/of geografische afkomst.

De term etnische afkomst verwijst in deze richtlijn naar de “genetische afkomst” gebaseerd op de zelf-gerapporteerde oorspronkelijke afkomst van de (verre) voorouders (Aspinall, 2003). De term etnische afkomst verwijst hier niet naar de ervaren (culturele) etniciteit. De zelf-gerapporteerde etnische afkomst is een betrouwbare tool gebleken om een inschatting te maken van de etnische “genetische” afkomst, beter dan een beoordeling op basis van uiterlijke verschijning of nationaliteit (Skoll, 2005). De KNOV heeft een protocol ontwikkeld voor het betrouwbaar uitvragen van etniciteit (zie KNOV – registratie etniciteit). Bij het uitvragen van etnische afkomst om in te schatten of een paar tot een hoogrisicogroep behoort, dient men alert te zijn op gemixte etnische achtergrond, maar ook op de gevoeligheden die gepaard kunnen gaan met het vragen naar etniciteit (Achterbergh, 2019).

Bepaalde ernstige autosomaal recessieve aandoeningen komen vaker voor bij specifieke etnische subpopulaties in de algemene bevolking. Dit kan het gevolg zijn van natuurlijke selectie, zoals er bijvoorbeeld meer kans is op hemoglobinopathie (HbP) dragerschap bij een persoon afkomstig uit een gebied waar in het verleden malaria epidemieën voorkwamen. (Allison 1954a , Williams, 2012). In het Verenigd Koninkrijk wordt om die reden aan alle zwangere vrouwen die afkomstig zijn uit een gebied met een hoog risico op dragerschap van hemoglobinopathieën screening op dragerschap van sikkelcelziekte aangeboden (NHS). Om het risico op dragerschap vast te stellen wordt gebruik gemaakt van een zogenaamde Family Origin Questionnaire (NHS). Daarnaast kan er sprake zijn van een foundereffect (stichtereffect: de invloed die de stichtende individuen hebben op de genenpool van de populatie die uit hun nakomelingen bestaat), bijvoorbeeld als een subgroep is ontstaan uit een kleine populatie en relaties en dus zwangerschappen vooral plaats vinden binnen deze founderpopulatie, zoals bijvoorbeeld wordt gezien in Volendam en Urk (Mathijssen, 2017).

Indien één van beide partners tot een hoogrisicogroep behoort

Paren waarvan *één van beide partners* tot een hoogrisicogroep behoort op basis van oorspronkelijke etniciteit en/of geografische afkomst, hebben wel een hogere kans om een dragerpaar te zijn van die specifieke aandoeningen ten opzichte van andere paren met kinderwens uit de algemene bevolking. In dergelijke gevallen kan het aanbieden van PDO

daarom toch wel overwogen worden en zelfs gewenst zijn. Met name als door de aanwezigheid van (voor)ouders met gemixte afkomst of onduidelijke afkomst, het lastig is om de etniciteit van de tweede partner met zekerheid te bepalen. Het advies is om dan eerst de partner te testen die behoort tot hoogrisicogroep op basis van etniciteit en/of geografische afkomst (zie module 3). Indien het echter evident duidelijk is dat de partner niet tot de genoemde hoogrisicogroep behoort, kan overwogen worden van PDO af te zien, rekening houdend met een (kleine) restkans op aanwezigheid van gezamenlijk dragerschap van de betreffende aandoeningen.

10 *Individuen*

Hoewel de richtlijn zich primair richt op *paren* uit een hoogrisicogroep met een mogelijke kinderwens, kan het ook gaan om het informeren en testen van *individue*n (vaak vrouwen) als de partner (op dat moment) niet beschikbaar is of als gebruik is gemaakt van donorsemen. Met name als bekend is of waarschijnlijk is dat de partner of de (anonieme) donor ook tot dezelfde hoogrisicogroep behoort. PDO aan individuen uit een hoogrisicogroep kunnen dan overwogen worden en zijn in dat geval medisch geïndiceerd (zie module 3). Voor vrouwelijke draagsters uit een hoogrisicogroep van wie de partner niet beschikbaar (of onbekend is) is prenatale diagnostiek tijdens een zwangerschap vaak wel een optie.

20

Geen volledigheid bij definiëren alle potentiële hoogrisicogroepen

Deze richtlijn heeft niet tot doel om volledigheid na te streven en alle groepen te benoemen die een hoog risico hebben. In deze richtlijn zullen de hoogrisicogroepen beschreven worden die ten tijde van het verschijnen van de richtlijn in Nederland bekend zijn (Mathijssen, 2017).

25

Ook is het denkbaar en waarschijnlijk dat naar aanleiding van toekomstig onderzoek en nieuwe wetenschappelijke publicaties nog meer specifieke autosomaal recessieve aandoeningen toegevoegd zouden kunnen worden aan een dragerschapstest binnen een hoogrisicogroep.

30

Indien een paar met kinderwens mogelijk tot een hoogrisicogroep behoort, kan overwogen worden een klinisch geneticus te consulteren of te verwijzen naar een afdeling Klinische Genetica. Het in deze richtlijn benoemen van specifieke populaties bij naam, heeft tot doel de huisarts, verloskundige en medisch specialist handvatten te bieden. Het is niet bedoeld om te stigmatiseren of discrimineren.

35

• ***Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden***

Deze paren hebben hogere kans op dragerschap van hemoglobinopathieën.

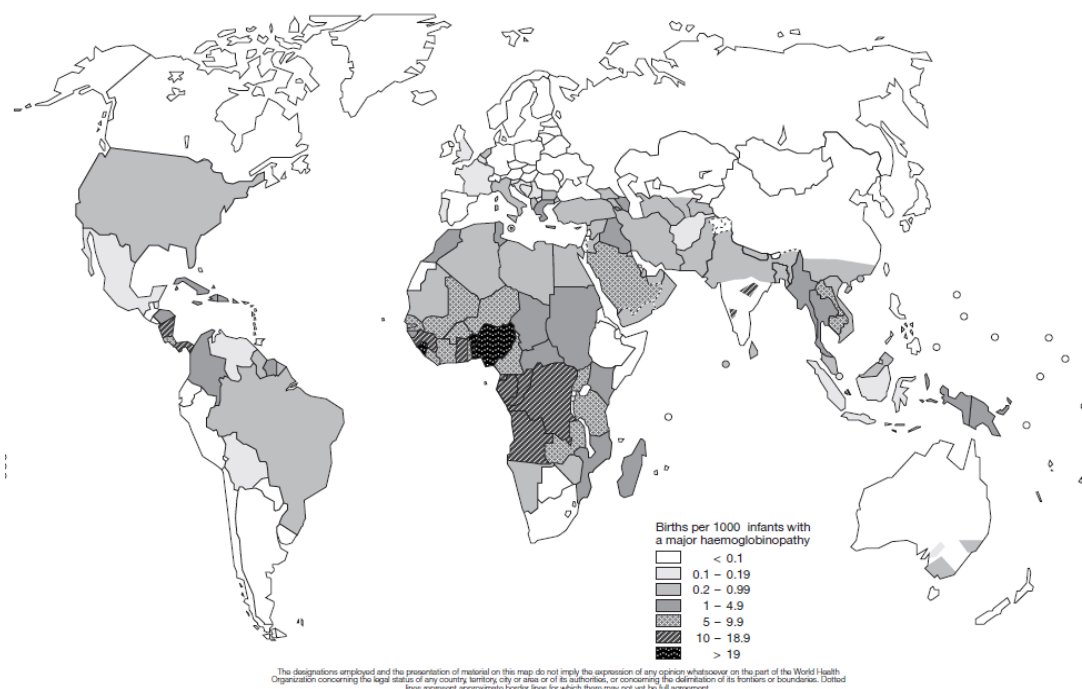
Hemoglobinopathieën is een verzamelnaam voor vormen van ernstige erfelijke bloedarmoede, zoals sikkelcelziekte, alfa-thalassemie en bèta-thalassemie. Deze aandoeningen komen door natuurlijke selectie veel voor in gebieden waar in het verleden malaria epidemieën hebben geheerst. De oorzaak is dat dragers van pathogene genvarianten beter beschermd waren tegen sterfte door een malaria infectie dan niet-dragers en dus een evolutionair voordeel hebben. Zo ontstond een positieve selectie (Allison, 1954a; Allison 1954b; Williams, 2012).

40

45

Mensen die zelf of wiens (voor)ouders oorspronkelijk afkomstig zijn uit Afrika, De Antillen, het Caribisch Gebied, Suriname, landen rondom de Middellandse Zee (o.a. Turkije en Marokko), Nabij- en Midden Oosten (o.a. Syrië, Irak, Iran, Afghanistan), Soedan, China, Hong Kong, India en Zuidoost-Azië, hebben een (sterk) verhoogde kans op dragerschap van sikkelcelziekte, bèta-thalassemie en/of alfa-thalassemie. Dit geldt ook voor alle personen met Afrikaanse (voor)ouders, waar zij ook ter wereld vandaan komen. Van de gehele wereldbevolking is 7% drager van een hemoglobinopathie, wordt geschat, waarvan 60-70% woonachtig is of (oorspronkelijk) afkomstig is uit Afrika (Weatherall, 2001).

50



5

Bron: www.who.int/genomics/public/Mapphaemoglobin.pdf

10 In Nederland is circa 1 op 10 mensen van oorspronkelijk niet-Westerse afkomst een drager van sikkelcelziekte en/of alfa- of bèta-thalassemie. Voorbeeld: in Suriname is circa 1 op 7 mensen drager van sikkelcelziekte; de kans op dragerschap van bèta-thalassemie voor iemand van Marokkaanse afkomst is circa 1 op 15 (Antonarakis, 2019).

Microcytaire (hypochroom) bloedbeeld

15 Mensen die niet duidelijk uit deze hoogrisicogroepen komen, of van wie de afkomst niet goed bekend is, maar bij wie een microcytaire (hypochroom) bloedbeeld is aangetoond, met of zonder anemie *zonder* aanwijzingen voor een ijzergebrek, hebben overigens ook een verhoogde kans om drager te zijn van alfa-thalassemie en/of bèta-thalassemie (KNOV, 2010), soms ook in combinatie met Hb varianten zoals HbS. Zij komen daarom ook in aanmerking voor onderzoek naar de hemoglobinopathie dragerschap.

20

Ontdekken van (dragerschap van) hemoglobinopathie via de hielprikscreening

25 Ook via de neonatale hielprikscreening kan dragerschap van sikkelcelziekte worden ontdekt (HbS). Dragerschap van bèta-thalassemie wordt niet via de hielprik opgespoord en dragerschap van alfa-thalassemie wordt niet altijd gevonden. Dragerschap van andere Hb varianten (bv. HbC, HbD, HbE) wordt wel gezien bij de hielprikscreening, maar de Gezondheidsraad heeft ervoor gekozen deze niet te rapporteren. Indien dragerschap van HbS wordt aangetoond bij een pasgeborene, is één van beide ouders zeker ook een drager van HbS. Omdat de partner vaak tot dezelfde hoogrisicogroep behoort is PDO in deze situatie (ook) geïndiceerd ([zie link](#)).

30

- ***Paren afkomstig uit Ashkenazi-Joodse gemeenschap***

De Ashkenazische joden vormen een cultureel-religieuze groep binnen het jodendom. Personen die oorspronkelijk afkomstig zijn uit de Ashkenazi-Joodse gemeenschap, hebben

een hogere kans op dragerschap van een aantal (ernstige) autosomaal recessieve ziekten. Het gaat o.a. om de ziekte van Tay-Sachs, familiale dysautonomie (Riley-Day syndroom), de ziekte van Canavan, Bloom syndroom, Fanconi anemie type C, glycogeenstapelingsziekte type 1a, mucopolysaccharidose type 4, Niemann-Pick type A, nemaline myopathie, Joubert syndroom type 2, cystic fibrosis en Gaucher type 1 (Scott, 2010; ACOG, 2009]. Mensen afkomstig uit de Ashkenazi Joodse populatie hebben een kans van 1 op 4 om een drager te zijn van één van de vijf meest voorkomende aandoeningen binnen deze hoogrisicogroep, te weten de ziekte van Gaucher type 1, cystic fibrosis, de ziekte van Tay-Sachs, familial dysautonomia of de ziekte van Canavan disease (ACOG, 2009).

10 Personen uit de Ashkenazi-Joodse bevolking hebben een kans van 1 op 23 op dragerschap van CF en een kans van 1 op 15 op dragerschap van de ziekte van Gaucher. De dragersfrequenties van de andere genoemde aandoeningen in deze hoogrisicogroep liggen lager.

15 • **Genetisch geïsoleerde gemeenschappen**

Genetisch geïsoleerde (founder)gemeenschappen bestaan over de hele wereld. Specifieke zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen kunnen juist binnen deze gemeenschappen een relatief hoge prevalentie laten zien. In een artikel van Mathijssen et al. (2017) wordt een overzicht gegeven van Nederlandse founder mutaties in (kleine) genetisch geïsoleerde gemeenschappen:

• **Volendam**

Mensen van wie de familie uit de Volendamse gemeenschap komt, hebben meer kans op een aantal ernstige autosomaal recessieve erfelijke ziektes. Dit komt omdat veel inwoners uit Volendam afstammen van zeven tot twintig families. In deze families kwamen een aantal zeldzame ernstige erfelijke ziektes voor. Paren waarvan beide voorouders uit Volendam komen, hebben daarom een verhoogde kans op een ziek kind met onder andere één of meer van de volgende ernstige ziektes: Pontocerebellaire hypoplasie type 2, rhizomele chondrodysplasia punctata type I, osteogenesis imperfecta type II en III, foetale akinesie (Pena-Shokeir syndroom) en een mitochondriële ziekte (varianten in POLG gen). In deze hoogrisicogroep wordt 1 op 3 personen geïdentificeerd als drager van één of meer van deze ernstige aandoeningen en bestaat er een kans van 1 op 25 (4%) om een dragerpaar te zijn (Mathijssen, 2015). Daarnaast komen ook andere aandoeningen frequenter voor in de Volendamse gemeenschap, die op dit moment niet standaard zijn opgenomen in de preconceptie dragerschapstest in Volendam, omdat deze niet primair voldoen aan de criteria voor inclusie van aandoeningen in een preconceptiedragerschapstest (Mathijssen, 2017). Het testen op dragerschap van deze aandoeningen wordt met het individuele paar besproken en eventueel ingezet indien daartoe een aanleiding bestaat op basis van een positieve familieanamnese of medische gegevens.

• **Urk**

De ziekte van Van Buchem is een zeldzame craniotubulaire hyperostose die gekarakteriseerd wordt door hyperostose van de schedel, de onderkaak, de sleutelbeenderen, de ribben en de diafyses van de lange beenderen, alsook van pijpbeenderen van de handen en voeten, die vaker voorkomt binnen de Urkse gemeenschap. Bij deze ziekte is er een onbalans tussen de aanmaak en de afbraak van botweefsel (Balemans, 2002). Het betreft een voor de algemene bevolking zeer zeldzame aandoening. In 2017 waren in totaal 31 patiënten beschreven met deze ziekte, waarvan 29 patiënten uit Urk en twee uit Duitsland (Van Lierop, 2017).

• **Bunschoten-Spakenburg**

Benigne Recidiverende Intrahepatische Cholestase, of kortweg BRIC, is een erfelijke stofwisselingsziekte die vaker voorkomt binnen de Spakenburgse gemeenschap. Bij deze stofwisselingsziekte hebben de patiënten last van ernstige galstuwung (cholestase), dat uit zich in onder meer geelzucht, een ophoping van bilirubine, waardoor de huid een gelige teint krijgt. Ophoping van bilirubine heeft ook tot gevolg dat de patiënten veel last van jeuk krijgen. BRIC komt in Nederland bij ongeveer 1 op de miljoen mensen voor. In Nederland zijn er in totaal zo'n 20 patiënten waarvan er 7 in het voormalig vissersdorp Bunschoten-Spakenburg wonen (De Koning, 1995; Houwen, 1994; Klomp, 2004) .

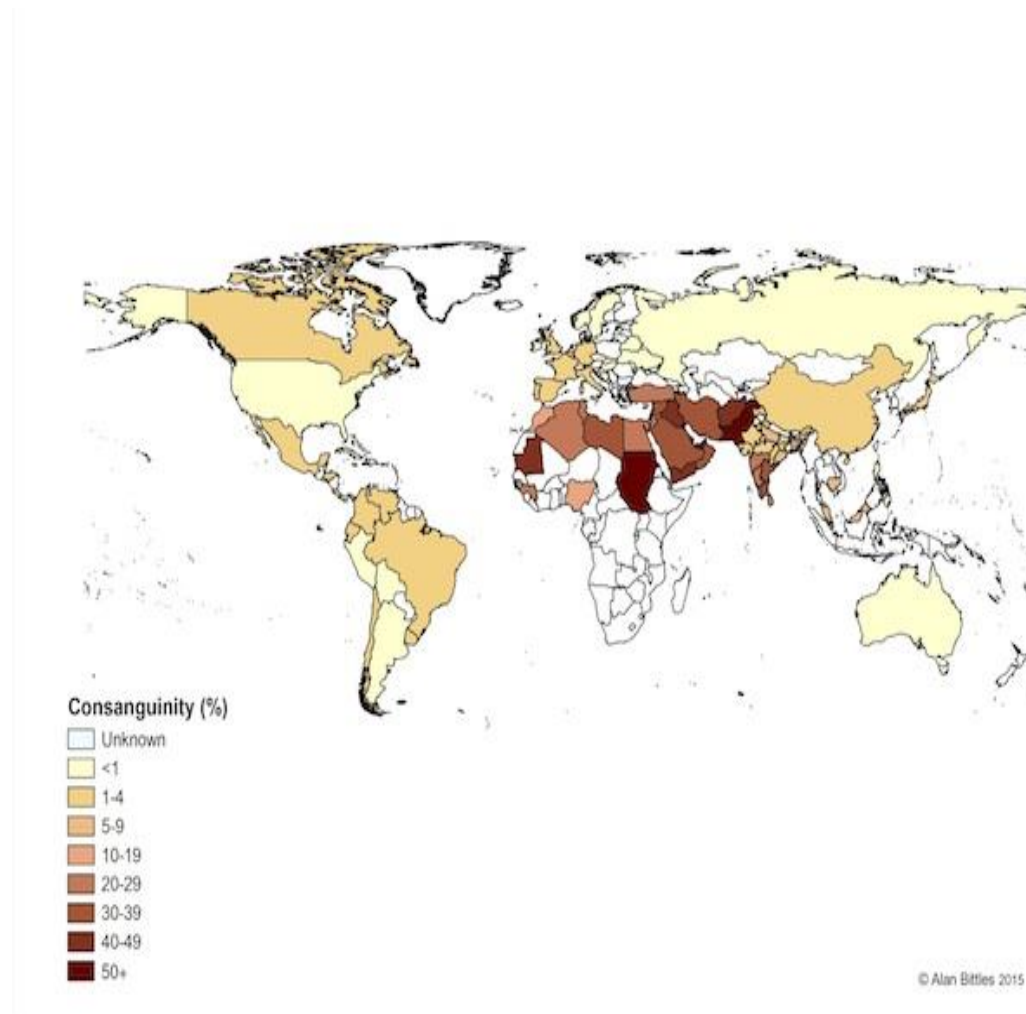
- *Andere gemeenschappen*

Voorbeelden van andere bekende gemeenschappen in Nederland waarvoor geldt dat er een hogere kans bestaat op dragerschap van meer of minder ernstige autosomaal recessieve aandoening zijn Rijnsburg en Rucphen (Mathijssen, 2017; Zeegers, 2004; Taschner, 1995).

2b. Consanguine paren

Definitie en voorkomen consanguiniteit

Bij consanguiniteit is er sprake van genetische verwantschap tussen de man en de vrouw. Zij delen tenminste één gemeenschappelijke voorouder. De meeste consanguine relaties of huwelijken betreffen relaties tussen neef en nicht (gezamenlijke grootouders) of achterneef en achternicht (gezamenlijke overgrootouders). Maar ook een relatie tussen oom en nicht of tante en neef behoren tot een consanguine relatie (Hamamy, 2011). Wereldwijd heeft naar schatting 8,5% van de kinderen consanguïne ouders (Modell and Darr, 2002).



Bron: www.consang.net

- 5 Consanguiniteit komt met name veel voor in Noord-Afrika, Midden-Oosten en West-Azië bij tot wel 20-30% van alle huwelijken /relaties (<http://consang.net>). Daarnaast komen in specifieke groepen consanguine huwelijken vaker voor zoals in sommige Joodse gemeenschappen en in kleine, vaak religieuze, gemeenschappen [RIVM, 2007]. In Nederland is onder de deelnemers aan de Generation-R studie in Rotterdam aangetoond dat van alle pasgeborenen die geboren zijn tussen 2002 en 2005, 24% van de Nederlandse ouders van Turkse afkomst en 22% van de Nederlandse ouders van Marokkaanse afkomst consanguin gehuwd was, terwijl dit bij ouders van Nederlandse afkomst 0.1% betrof (Ten Kate, 2014).
- 10

- 15 In de richtlijn wordt geen exacte definitie gegeven tot welke verwantschapsgraad er sprake is van consanguiniteit. Pragmatisch is om het paar te beschouwen als een consanguin paar als het zelf aangeeft (al dan niet in de verte) familie van elkaar te zijn.

Verhoogd risico bij consanguiniteit

- 20 In de algemene populatie is de kans 2-3% op een kind met een zodanig ernstige aangeboren aandoening dat zij in het eerste levensjaar medische zorg nodig hebben. Kinderen uit consanguine relaties hebben op basis van empirische getallen een extra kans van 1-2% op een ernstige aangeboren aandoening (Cornel, 2003). Neef-nicht relaties hebben een berekend extra risico van 1.7% tot 2.8% (Bennet, 2002), dus voor hen geldt een totaal risico van 4 tot 6%. Het extra risico betreft grotendeels autosomaal recessief overervende aandoeningen. De kans dat er bij een neef en nicht beiden een
- 25

identieke pathogene DNA variant, en dus dragerschap, aanwezig is van dezelfde autosomaal recessieve aandoening is verhoogd omdat zij één of meer gemeenschappelijke voorouders delen en daarmee dus een gedeelte van hun genen gemeenschappelijk hebben. Kinderen van consanguine paren hebben daarom een verhoogde kans op een autosomaal recessieve aandoening op basis van een homozygote pathogene genvariant. De kans dat dragerschap van een pathogene variant in een recessief gen bij een (over)grootouder terecht komt bij beide partners van een consanguin paar is afhankelijk van de zogeheten "inbreeding coefficient F". Voor een neef-nicht relatie is de inbreeding coefficient F (de kans dat de pathogene genvariant zichzelf weer ontmoet) 1 op 16 (Hamamy, 2011).

Wanneer consanguine ouders een kind krijgen met een zeer zeldzame autosomaal recessieve ziekte, is de kans groot dat dit door de consanguiniteit komt. Echter, omgekeerd betekent dit niet dat de kans op een kind met een autosomaal recessieve ziekte bij een consanguin paar altijd heel groot is. De risicoverhoging geldt verder met name voor zeer zeldzame aandoeningen (tabel 1 en 2) (Cornel, 2005).

Tabel 1 Relatieve risicoverhoging door consanguïniteit

<i>Ziektefrequentie</i>	<i>Risicoverhoging door neef-nichthuwelijk</i>	<i>Risicoverhoging door achterneef-achternicht-huwelijk</i>
1/100	1,6 x	1,1 x
1/1.000	3 x	1,5 x
1/3.600 (CF)	5 x	1,9 x
1/10.000	7 x	2,5 x
1/16.000 (PKU)	9 x	3 x
1/35.000 (Pompe)	13 x	4 x

Bron: Sandkuyt 1999.

Tabel 2 Risicovergroting en absoluut risico door consanguïniteit

<i>Ziekte</i>	<i>Relatieve risicovergroting</i>		<i>Absoluut risico</i>	
	Neef-nicht	Achterneef-achternicht	Neef-nicht	Achterneef-achternicht
Cystic fibrosis (CF)	5 x	1,9 x	1/770	1/1.870
Fenylketonurie (PKU)	9 x	3 x	1/2.000	1/6.000
Ziekte van Pompe	13 x	4 x	1/2.800	1/9.000

Bron: Cornel, 2005.

Niet alle consanguine paren hebben dus daadwerkelijk een hogere kans om een dragerpaar te zijn. Naar schatting geldt dit voor een minderheid, namelijk 8% (6.8-11.2%) van de consanguine paren (Teeuw, 2010; Hamamy, 2011; Ten Kate, 2015). Door de toegenomen mogelijkheden van genetisch onderzoek in deze doelgroep zal in de toekomst blijken of het werkelijk extra risico mogelijk nog hoger of lager ligt. Daarnaast geldt ook voor consanguine paren dat partners beiden drager kunnen zijn van een pathogene, maar niet-identieke DNA variant in hetzelfde autosomaal recessieve gen (Ten Kate, 2010; Teeuw, 2010). Het is bij een negatieve familieanamnese vooraf niet goed na te gaan voor welke consanguine paren dit hogere risico geldt en om welke aandoening het dan specifiek gaat. Daarom biedt voor consanguine paren met kinderwens een (zeer) brede dragerschapstest vaker uitkomst (zie module 2).

Ontdekken van (vermoeden op) consanguiniteit bij genoomdiagnostisch onderzoek

Niet in alle gevallen is een paar zich bewust van een consanguine relatie of is dit niet gemeld bij het inzetten van bijvoorbeeld WES gebaseerd genoombreed diagnostisch onderzoek bij een eerder kind van dit paar. Bij genoomdiagnostisch onderzoek bij een eerder kind waarbij ook het DNA van ouders wordt meegenomen voor het onderzoek, kan naar voren komen dat er (zeer waarschijnlijk) sprake is van consanguiniteit bij ouders. Indien ouders aangeven nog kinderwens te hebben kan hen PDO worden aangeboden.

3. Wanneer komen paren uit hoogrisicogroepen in aanmerking voor een preconceptie dragerschapstest?

Vergoede zorg op basis van een medische indicatie

Voor paren uit een hoogrisicogroep op basis van etnische en/of geografische afkomst en voor consanguine paren geldt ten tijde van het verschijnen van deze richtlijn reeds een medische indicatie voor PDO. Derhalve wordt het consult voor pre-test en post-test counseling en de dragerschapstests zelf (het DNA onderzoek) vergoed door de ziektekostenverzekering (dit kan wel ten koste gaan van het eigen risico).

Voor de *hemoglobinopathiën* geldt dat deze ook in de 1^e lijn middels een aantal eenvoudige laboratoriumbepalingen en een goedkopere HPLC test (Hb typering) aangevraagd en uitgevoerd kunnen worden (zie module 2 voor details). Ook deze testen worden vergoed door de ziektekostenverzekering. Bij het vinden van een dragerpaar en kinderwens is vervolgens tijdige verwijzing naar een klinisch genetisch centrum voor verdere counseling en DNA onderzoek geïndiceerd.

De aanbeveling houdt *enerzijds* in dat wordt geadviseerd om aan paren die uit de hoogrisicogroepen afkomstig zijn de vraag te stellen of bij hen sprake is van een toekomstige (nieuwe) kinderwens, conform het advies in de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL) (College Perinatale Zorg, 2018). Hierbij is het goed te realiseren of te bedenken dat niet alle paren zelf aangeven dat zij kinderwens hebben en/of actief om (verwijzing voor) PDO vragen. Veelal zijn paren met kinderwens zich niet bewust van het hebben van een hoger risico op dragerschap.

Anderzijds is het advies om bij paren met kinderwens na te gaan of zij tot een hoogrisicogroep behoren en hen te informeren over hun hogere risico op dragerschap en over de beschikbaarheid van PDO en hen desgewenst hiervoor te verwijzen. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de folder "Wil je zwanger worden?" (VIMP ZonMW product POM project) door met het paar de genoemde hoogrisicogroepen op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit langs te lopen en hen de vraag te stellen of zij tot één of meer van deze groepen behoren.

Het kan hierbij gaan om:

- a. Ouders die de zorgverlener bezoeken in verband met diagnostiek bij een aangedaan kind.
- b. Paren die dragerschapsonderzoek naar een specifieke familiale (autosomaal recessieve) aandoening wensen.
- c. Paren die verzoeken om prenatale diagnostiek in verband met een verhoogde kans op kind met specifieke aandoening
- d. Paren die verzoeken om pre-implantatie genetische diagnostiek in verband met een verhoogde kans op een kind met een specifieke aandoening.

- e. Paren/patiënten (met kindervens) die de praktijk of afdeling bezoeken om andere redenen.
- f. Paren waarvan de vrouw al zwanger is.

- 5 Het daadwerkelijk aanvragen van een preconceptie dragerschapstest kan, afhankelijk van de specifieke test, ofwel alleen nog door klinisch genetici worden gedaan, of ook door andere specialisten uit 2^e en 3^e lijn (bijv. kinderartsen of gynaecologen, IVF artsen) of ook door de 1^e lijn (huisarts en verloskundige). In module 2 wordt per hoogrisicogroep aangegeven welke dragerschapstests beschikbaar zijn en wie deze kan aanvragen. In module 3 wordt
- 10 aangegeven of de voorkeur gegeven zou moeten worden aan parallel inzetten van een dragerschapstest bij beide partners (en een parenuitslag) of dat sequentieel testen (al dan niet met individuele uitslagen) de voorkeur verdient en/of gebruikelijk is.

PDO ook bespreken tijdens zwangerschap?

- 15 Doel van de richtlijn is om te streven naar (verwijzing voor) een dragerschapstest in de preconceptie fase, dus voorafgaande aan de zwangerschap. Echter, indien een paar tot een hoogrisicogroep behoort, en de vrouw is reeds zwanger, is het advies om ook tijdens de zwangerschap zo snel mogelijk te informeren over hun hogere kans om beiden drager te zijn van een of meerdere (ernstige) autosomaal recessieve aandoeningen en de beschikbaarheid
- 20 van dragerschapsonderzoek. Als het paar een dragerpaar zou blijken te zijn, kan vervolgens prenatale diagnostiek middels een vlokkentest of vruchtwaterpunctie worden overwogen. Als het kind is aangedaan, kan de zwangere (met haar partner) kiezen voor een zwangerschapsbeëindiging of voortzetten van de zwangerschap. Bij het kiezen voor een doorgaande zwangerschap of als de wettelijke termijn van 24 weken voor een eventuele
- 25 mogelijkheid tot afbreking van de zwangerschap verstreken is, kan het weten van de diagnose voor de geboorte consequenties hebben voor het te voeren beleid in de zwangerschap en bij de partus. Indien gewenst, kunnen paren uit hoogrisicogroepen tijdens de zwangerschap met spoed verwezen worden naar een klinisch genetisch centrum voor een counselingsgesprek en eventueel onderzoek. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het
- 30 doen van dergelijk onderzoek in een zwangerschap onder tijdsdruk moet plaatsvinden en meer onrust bij het paar teweeg kan brengen dan voorafgaand aan een zwangerschap.

4. Door wie zouden paren uit hoogrisicogroepen geïnformeerd kunnen worden over de beschikbaarheid van een dragerschapstest of een aanbod van een dragerschapstest kunnen ontvangen?

- 35 Zorgverleners in de 1^e lijn (bv. huisartsen, verloskundigen), 2^e en 3^e lijn (bv. kinderartsen, gynaecologen, klinisch genetici) wordt geadviseerd om paren met kindervens die behoren tot een hoogrisicogroep op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit
- 40 te informeren over het feit dat voor hen een verhoogd risico bestaat om een dragerpaar te zijn van dezelfde (zeldzame) autosomaal recessieve aandoening, de optie van PDO met hen te bespreken en desgewenst hiervoor te verwijzen. Deze aanbeveling is als zodanig eerder ook opgenomen in de bredere lijst van aanbevelingen uit de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL) om het risico op erfelijke aandoeningen voor een paar met kindervens te inventariseren op
- 45 basis van familie-, obstetrische en medische anamnese (College Perinatale Zorg, 2018) (zie ook module 4).

- 50 Niet alle zorgverleners in de 1^e, 2^e of 3^e lijn kunnen zelf een genetische dragerschapstest aanvragen. Paren uit hoogrisicogroepen kunnen worden verwezen voor PDO naar een afdeling Klinische Genetica in Nederland. Afhankelijk van familieanamnese, afkomst en specifieke risicogroep waartoe het paar behoort, kunnen verschillende tests worden overwogen. Er zijn in Nederland verschillende (gerichte) preconceptie dragerschapstests

voor consanguine paren beschikbaar, alsmede voor paren van Ashkenazi-Joodse afkomst en voor paren uit geïsoleerde gemeenschappen (zoals Volendam) (zie module2).

- 5 Voor paren die een verhoogd risico hebben op dragerschap van hemoglobinopathiën, hoeft niet in eerste instantie een dragerschapstest middels DNA onderzoek te worden aangevraagd. De meeste dragers van sikkelcelziekte en bèta-thalassemie zijn op te sporen middels een eenvoudige Hb-typing (HPLC test). Draggers van alfa-thalassemie hebben, net als dragers van bèta-thalassemie, meestal een microcytair (laag MCV), hypochroom (laag MCH) bloedbeeld, welke vaak, maar niet altijd, gepaard gaat met een milde anemie (laag Hb) (KNOV, 2010). Zie voor de specifieke aan te vragen bepalingen module 2.

- 15 Het is belangrijk te beseffen dat dragerschap van sikkelcelziekte niet gepaard gaat met anemie, tenzij er sprake is van een co-existerende dragerschap van alfa-thalassemie (wat vaak het geval is). Als bij een eerste hemoglobinopathie screening middels deze biochemische testen in de betreffende referentielaboratoria (een sterk vermoeden op) dragerschap wordt aangetoond van sikkelcelziekte of van alfa-thalassemie of bèta-thalassemie, kan het in tweede instantie geïndiceerd zijn om dit dragerschap met DNA onderzoek te bevestigen. Dit geldt vooral als beide partners drager zijn en het paar bijvoorbeeld prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek overweegt.
- 20 Hiervoor kan het paar worden verwezen naar een afdeling Klinische Genetica in Nederland. Zie voor meer details de uitwerking in module 2.

Aanbevelingen

- 25 *Voor zorgverleners uit de 1^e, 2^e en 3^e lijn:*
- Ga bij paren die aangeven een kinderwens te hebben na of zij tot één of meer hoogrisicogroepen behoren met een hogere kans om dragerpaar te zijn.*
 - Overweeg bij paren die behoren tot hoogrisicogroepen na te gaan of zij een kinderwens hebben.
 - Informeer de paren waarvan één of beide partners behoort tot een hoogrisicogroep over de beschikbaarheid van preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) en verwijs hen indien gewenst.
 - Informeer ouders van kinderen bij wie dragerschap van sikkelcelziekte wordt aangetoond middels de neonatale hielprikscreening over PDO.
 - Informeer ouders over het (bij toeval) vaststellen van consanguiniteit als dit naar voren is gekomen bij genoombreed diagnostisch onderzoek bij een eerder kind (bv. WES) en biedt hen de mogelijkheid van PDO aan als zij kinderwens hebben.

- * Hoogrisicogroepen zijn in deze richtlijn gedefinieerd op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit. Het gaat om:
- paren afkomstig uit endemische malaria landen met een hogere kans op dragerschap van hemoglobinopathiën (Afrika (inclusief alle mensen met Afrikaanse afkomst), De Antillen, het Caribisch Gebied, Suriname, landen rondom de Middellandse Zee (o.a. Turkije en Marokko), Nabij- en Midden Oosten (o.a. Syrië, Irak, Iran, Afghanistan), Soedan, China, Hong Kong, India en Zuidoost-Azië);
 - paren afkomstig uit de Ashkenazi-Joodse gemeenschap;
 - paren uit genetisch geïsoleerde gemeenschappen (zoals Volendam); en/of
 - consanguine paren.

- 50 Ook wanneer slechts één van beide partners tot een hoogrisicogroep behoort, geldt voor het paar een hogere kans om een dragerpaar te zijn van die specifieke aandoening(en) ten opzichte van andere paren met kinderwens uit de algemene bevolking. In dergelijke gevallen kan het aanbieden van PDO daarom toch wel overwogen worden en zelfs gewenst zijn.

Hoewel de richtlijn zich primair richt op *paren* uit een hoogrisicogroep met een mogelijke kinderwens, kan het ook gaan om het informeren en testen van *individue*n (vaak vrouwen) als de partner (op **dat** moment) niet beschikbaar is of als gebruik is gemaakt van donorsemen.

Literatuur

- Achterbergh L, Suurmond J, Linthorst GE (2019). Respectvol etnisch profileren in de zorg, Ned Tijdschr Geneeskd;163D2716
- ACOG (2009). ACOG Committee Opinion No. 442: Preconception and prenatal carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol;114(4):950-3
- Allison AC (1954a). The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 48: 312–318.
- Allison AC (1954b). Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. Br. Med. J. 1, 290–294 (1954).
- Antonarakis SE (2019). Carrier screening for recessive disorders. Nat Rev Genet. 2019 May 29.
- Aspinall PJ, Dyson SM, Anionwu EN (2003). The feasibility of using ethnicity as a primary tool for antenatal selective screening for sickle cell disorders: pointers from the research evidence. Soc Sci Med 2003;56:285-297.
- Balemans W, Patel N, Ebeling M et al. (2002). Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. J Med Genet 39:91–97.
- Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, et al. (2002). Genetic Counseling and Screening of Consanguineous Couples and Their Offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2002 Apr;11(2):97-119.
- College Perinatale Zorg (CPZ, 2018). Preconceptie Indicatie Lijst (PIL). Website bezocht 22-8-2019: www.kennisnetgeboortezorg.nl/wp-content/uploads/2019/06/Preconceptie_Indicatie_Lijst_PIL_.pdf
- Cornel MC (2003). Consanguïniteit, ethniciteit en gezondheid, een epidemiologische benadering. In: Workshop Consanguïniteit. Verwant en kinderwens? Omvang, vooroordeel en beleid in Nederland. Nederlandse Associatie voor Community Genetics.
- Cornel MC (2005). Consanguïniteit. In: Bonnet-Breusers AJM, Hira Sing RA, Hoppenbrouwers K, Rensen HBH, Wagenaar-Fischer MM, eds. Praktijkboek Jeugdgezondheidszorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg:1.23-1-10.
- De Koning TJ, Sandkuijl LA, de Schryver JE et al. (1995). Autosomal-recessive inheritance of benign recurrent intrahepatic cholestasis. Am J Med Genet 57:479–482
- Francioli LC, Menelaou A, Pulit SL, et al. (2014). Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. Nat Genet;46(8):818-825.
- Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, et al. (2011). Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. Genet Med.;13(9):841-7.
- Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., et al. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet; 24(6): e1-e12.

- Houwen RH, Baharloo S, Blankenship K et al. (1994). Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 8:380–386.
- KNOV (2010) Anemie in de verloskundige praktijk. Website:
 5 https://www.knov.nl/serve/file/knov.nl/knov_downloads/669/file/KNOV-Standaard%20Anemie%20in%20de%20verloskundige%20praktijk.pdf
- Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW et al. (2004). Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 40: 27–38
- Mathijssen IB, Henneman L, van Eeten-Nijman JM et al. (2015). Targeted carrier screening
 10 for four recessive disorders: high detection rate within a founder population. *Eur J Med Genet*;58(3):123-8.
- Mathijssen IB, van Maarle MC, Kleiss IIM et al. (2017). With expanded carrier screening, founder populations run the risk of being overlooked. *J Community Genet.*;8(4):327-333.
- 15 Modell B., Darr A. (2002). Science and society: genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet.* Mar;3(3):225-9.
- NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. Website bezocht 30-10-2019:
www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/screening-sickle-cell-thalassaemia-pregnant/
 20 www.gov.uk/guidance/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-programme-overview
- Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, et al. (2016). Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Genet*;24(10):1417-1423.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2007). Kinderwens van consanguïne
 25 ouders: risico's en erfelijkheidsvoorlichting.
- Scott SA, Edelmann L, Liu L et al. (2010). Experience with carrier screening and prenatal diagnosis for 16 Ashkenazi Jewish genetic diseases. *Hum Mutat*; 31: 1240–1250.
- Skol AD, Xiao R, Boehnke M (2005). An algorithm to construct genetically similar subsets of families with the use of self-reported ethnicity information. *Am J Hum Genet*
 30 2005;77:346-354.
- Taschner PE, de Vos N, Post JG et al. (1995). Carrier detection of batten disease (juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis). *Am J Med Genet* 57:333–337
- Teeuw ME, Henneman L, Bochdanovits Z, et al. (2010). Do consanguineous parents of a child affected by an autosomal recessive disease have more DNA identical-by-descent than
 35 similarly-related parents with healthy offspring? Design of a case–control study. *BMC Med Genet.* 2010;11:113.
- Ten Kate LP, Teeuw M, Henneman L, Cornel MC (2010). Autosomal recessive disease in children of consanguineous parents: inferences from the proportion of compound heterozygotes. *J Community Genet* 2010; 1: 37–40.
- 40 Ten Kate LP, Teeuw ME, Henneman L, Cornel MC. (2014). Consanguinity and Endogamy in the Netherlands: Demographic and Medical Genetic Aspects. *Hum Hered*;77(1-4):161-6.
- Ten Kate LP, Teeuw ME, Henneman L, Cornel MC. (2015). In: Alison Shaw and Aviad RazCousin Marriages. Chapter 2: Risk Calculations in Consanguinity. ISBN 978-1-78238-492-2.
 45 78238-492-2.
- Van Lierop A, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE (2017). Sclerostin deficiency in humans. *Bone*;96:51-62
- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-712.
- 50 Williams and Weatherall (2012). World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.*;2(9).

5

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Definitie van hoogrisicogroepen	VKGN	2020	2025	Elke 5 jaar	VKGN	Niet van toepassing

10 In een artikel van Burke, 2019 wordt uiteengezet dat een evidence-based onderbouwing vaak erg lastig is voor genetische geneeskunde onder meer gezien de snelle veranderingen in genpanels en tests en de lange periode nodig om evidence te verzamelen (bij voorspellend onderzoek). Een andere aanpak voor het schrijven van evidence-based richtlijnmodules is daarom om de CPAD-methode te volgen (Clinical practice advisory document) zoals beschreven in het artikel van Burke. Hierbij worden door professionals 15 binnen de (genetische) zorg en onderzoekers thema's (technisch en op ELSI-gebied) geïdentificeerd die nader onderzoek of bespreking behoeven om tot richtlijnen te kunnen komen en wordt gewerkt met voorlopige documenten die in dit proces op basis van resultaten steeds verder kunnen worden aangevuld. Dit is ook de manier zoals binnen de 20 klinische genetika in de Nederlands academische ziekenhuizen wordt gewerkt. De werkgroep adviseert deze methode als uitgangspunt te nemen bij een herziening of aanvulling van deze richtlijn.

25 Burke, W., Clayton, E. W., Wolf, S. M., Berry, S. A., Evans, B. J., Evans, J. P., ... & McGuire, A. L. (2019). Improving recommendations for genomic medicine: building an evolutionary process from clinical practice advisory documents to guidelines. Genetics in Medicine. doi: 10.1038/s41436-019-0549-3.

30 Bijlagen bij module 1

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

35 Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

1 Naam van de module

2 Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

3 Maximaal na vijf jaar

4 (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

5 regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

6 Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Search datum: 19-04-2019

Database	Zoektermen
Medline (OVID) Richtlijnen 2008 – april 2019	1. exp Genetic Carrier Screening/or (carrier adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. (10406) 2. (screening adj4 disorder*).ti,ab,kw. and (exp Genetic Testing/or (genetic adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. or prenatal.ti,ab,kw.) (336) 3. 1 or 2 (10661) 4. limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (949) 5. limit 4 to (guideline or practice guideline) (5) 6. guideline*.ti. (70476) 7. 4 and 6 (8) 8. 5 or 7 (13) = 13 (11 uniek)
Medline (OVID) Systematische reviews (Cochrane) 2008 – april 2019	1. exp Genetic Carrier Screening/or (carrier adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. (10406) 2. (screening adj4 disorder*).ti,ab,kw. and (exp Genetic Testing/or (genetic adj3 (screen* or test*)).ti,ab,kw. or prenatal.ti,ab,kw.) (336) 3. 1 or 2 (10661) 4. limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (949) 5. (meta-analysis/or meta-analysis as topic/or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/or Editorial/or Letter/or (animals/not humans/)) (388404) 6. 4 and 5 (56) 7. cochrane.jw. (14189) 8. 4 and 7 (3) = 56 (55 uniek) SR = 3 (3 uniek) Cochrane reviews

Module 2: criteria en tests per hoogrisicogroep

- Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen uit de 1^e, 2^e en 3^e lijn die betrokken zijn bij de medische zorg voor patiënten/paren in de fertile leeftijd en/of hun nageslacht uit de hiervoor omschreven hoogrisicogroepen. Daarnaast is de richtlijn ook geschreven voor laboratoriumspecialisten klinische genetika van de klinisch genetische laboratoria die zich bezighouden met het inrichten en uitvoeren van een (preconceptie) dragerschapstest voor hoogrisicogroepen. Hieronder volgen de criteria ten aanzien van de aandoeningen die worden opgenomen in de dragerschapstests voor de verschillende risicogroepen, alsmede de aanbevelingen welke test voor welke hoogrisicogroep het meest geschikt is en dan ook de voorkeur heeft.

Uitgangsvragen

De uitgangsvraag omvat de volgende onderdelen:

1. Welke criteria gelden ten aanzien van de aandoeningen die worden opgenomen in de dragerschapstests voor de verschillende hoogrisicogroepen?
2. a) Welke genetische (inclusief biochemische) laboratorium technieken zijn beschikbaar voor de uitvoering van een preconceptie dragerschapstest en wat zijn hun eigenschappen (specificiteit, sensitiviteit)? b) Hoe worden vervolgens gevonden varianten geïnterpreteerd en wat wordt in een uitslag gerapporteerd?
3. Welk type dragerschapstest en welke analyse is het meest geschikt voor welke hoogrisicogroep?

Inleiding

- Voor paren uit een aantal bekende hoogrisicogroepen (zie module 1) wordt al preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) aangeboden. Hoewel er brede consensus lijkt te zijn ontbreken echter (landelijke) afspraken over inhoud, uitvoering en aanbod.

Zoeken en selecteren

- Er werd geen literatuuronderzoek uitgevoerd naar uitgangsvragen in deze module omdat de criteria afhankelijk zijn van de test-eigenschappen (resultaten uitgangsvraag 2a van deze module) en klinische overwegingen. Deze zijn hieronder beschreven.

- Er is wel een literatuur search verricht naar diagnostische accuratesse van Whole Exome Sequencing (WES) analyse ten opzichte van analyse met een beperkt panel om inzicht te krijgen in de sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte dragerschapstests. De Sangermethode is hier als referentiestandaard aangehouden.

- P (Patiënten): De laboratoriumtesten die gebruikt worden om op (gezamenlijk) dragerschap van recessieve aandoeningen te screenen;
- I (Interventie): Whole exome sequencing;
- C (comparison): targeted panel sequencing;
- R (referentiestandaard): Sanger Sequences gekozen
- O (Outcome): Variant class III/IV/V; VUS (Variant of Unknown Significance) (likely) pathogenic variant(s), variant class 3,4,5; targeted enrichment, NGS coverage, unsolicited findings, late onset disease, sensitivity, specificity

Relevante uitkomstmaten

- Binnen de werkgroep werd de gevoeligheid van de techniek (sensitiviteit, specificiteit) als belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Idealiter geldt: alle bekende (waarschijnlijk) pathogene varianten (klasse 4 en 5) worden gevonden en er zijn geen fout positieve resultaten.

Doel van deze search was de technische verschillen en verschillen in uitkomst van de gebruikte technieken in kaart te brengen om zo een zo goed mogelijk advies te kunnen geven over de te adviseren test per hoogrisicogroep.

5 **Zoeken en selecteren (Methode)**

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 19-04-2019 met relevante zoektermen gezocht naar vergelijkend onderzoek naar whole exome sequencing en targeted panel sequencing met Sanger sequencing als gouden standaard. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De

- 10 literatuurzoekactie leverde 511 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: diagnostisch onderzoek waarbij WES werd vergeleken met targeted panel sequencing met Sanger sequencing als referentiestandaard. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het
- 15 tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd.

Er zijn geen studies opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

- 20 Niet van toepassing.

Conclusies

Niet van toepassing.

25 **Overwegingen**

1) Criteria voor inclusie van aandoeningen/genen/varianten

- In de huidige situatie zijn er voor personen/paren die deel uitmaken van een specifieke hoogrisicogroep dragerschapstests beschikbaar waarin de voor die groep frequente autosomaal recessieve aandoening(en) zijn geïnccludeerd. Criteria voor inclusie zijn in eerste
- 30 instantie gebaseerd op de reeds aangegeven definitie van 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 (Henneman, 2016). De toepassing van
- 35 deze criteria kan in de praktijk echter lastig zijn. De ernst van een aandoening is vaak moeilijk te definiëren en het criterium “niet behandelbaar” kan verschillend/subjectief geïnterpreteerd worden. Daarnaast kan de klinische expressie van verschillende varianten binnen één gen variëren van mild tot zeer ernstig. Zoals in de inleiding al is weergegeven wordt er bij een variabel klinisch beeld binnen één aandoening uitgegaan van de meest
- 40 ernstig mogelijke expressie voor het bepalen van inclusie. Hoewel er dus geen vastgelegde afspraken zijn, zijn in de literatuur wel een aantal handreikingen te vinden. Lazarin et al., hebben in dit kader een voorstel gedaan voor een systematische classificatie van ziektebeelden met inachtneming van verschillende ziektebeeld karakteristieken (Lazarin, 2014). Doel van deze studie was te komen tot een reproduceerbare tool om de ernst van
- 45 een aandoening te classificeren. Overigens wordt in de praktijk de mate van ernst van een aandoening niet altijd hetzelfde ervaren door de patiënten als door artsen en is de weerspiegeling van de vraag naar reproductieve opties voor een aandoening niet altijd in lijn met de ernst van deze aandoeningen. Deze factoren dienen in de post-testcounseling te worden meegenomen en besproken (zie module 4).

50

Zoals in de Algemene Inleiding beschreven heeft de richtlijnwerkgroep de inclusiecriteria voor het opnemen van een aandoening in een preconceptie dragerschapstest als volgt geformuleerd: aandoeningen die optreden op de (jonge) kinderleeftijd en:

- die gepaard gaan met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking,
- 5 - en/of gepaard gaande met ernstige pijn
- en/of (zeer) gepaard gaan met frequente ziekenhuisbezoeken,
- en/of waarvoor geen genezende therapie beschikbaar is,
- en/of waarvoor in het algemeen een verkorte levensverwachting geldt.

10 In de richtlijn wordt geen exacte definitie uitgewerkt met betrekking tot het onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen.

2) Technische specificaties van de verschillende tests en variant interpretatie

15 **2a) Welke genetische (inclusief biochemische) laboratorium technieken zijn beschikbaar?**

PDO wordt aangeboden om (waarschijnlijk) pathogene varianten (klasse 4 en 5) in recessief overervende ziekteveroorzakende genen aan te tonen bij paren met een hoger risico om een dragerpaar te zijn ten opzichte van de algemene populatie (zie module 1). De (waarschijnlijk) pathogene veranderingen in het DNA kunnen berusten op veranderingen van één of enkele nucleotide(n), maar ook op grotere kopie veranderingen, namelijk verlies (deleties) of winst (duplicaties) van grotere delen van het DNA, welke copy number variants (CNV's) worden genoemd. Er wordt bij de beschikbare preconceptie dragerschapstests (parallel) gebruik gemaakt van verschillende genoomdiagnostische technieken omdat (nog) niet alle varianten met dezelfde techniek op te sporen zijn. De keuze van de techniek die wordt toegepast wordt bepaald door verschillende factoren zoals 1) de beoogde doelgroep, 2) het aantal te testen varianten of genen, 3) de gewenste sensitiviteit/specificiteit, 4) de snelheid en het gemak waarmee een test kan worden uitgevoerd en 5) de kosten.

Technische specificaties van gebruikte technieken

30 *Sanger Sequenzen:*

Sanger sequenzen wordt gezien als de gouden standaard in variant analyse, aangezien nagenoeg alle nucleotidevarianten worden aangetoond. De sensitiviteit en specificiteit van hetgeen geanalyseerd wordt, is hoog. Het DNA van de adviesvrager wordt met specifieke, voor de vraagstelling ontworpen, essentiële target primers geamplificeerd, gelabeld en de volgordes worden bepaald met behulp van een capillaire sequencer. Resultaten worden vergeleken met het referentiegenoom. Met Sanger sequenzen is het mogelijk om naar specifieke pathogene varianten te kijken (bijv. foundermutaties) of naar een heel gen. Deze techniek is minder geschikt om naar een groot aantal genen tegelijk te kijken en is ook niet geschikt om exon-deleties en duplicaties of grotere CNV's op te sporen.

40

Next Generation Sequencing:

Met behulp van Next Generation Sequenzen (NGS) is het mogelijk de nucleotide volgorde van een groot aantal genen tegelijk te bepalen. Dit kan een selectie (panel) zijn van een aantal specifieke varianten (bijv. foundermutaties) in een beperkt aantal genen, een selectie van een aantal specifieke genen die in zijn geheel worden bekeken voor een specifieke risicogroep (fysiek panel), of een selectie van de exonen van alle eiwitcoderende genen. Dit laatste wordt ook wel Whole Exome Sequencing (WES) genoemd. Na WES kan met hulp van software tools in de exoomdata vervolgens wel een selectie van de geamplificeerde targets worden gebruikt voor analyse (virtueel panel of filter). Belangrijk om te weten is dat bij een beperkte selectie voorafgaand aan de amplificatie (fysiek panel) het aantal kopieën van de specifieke target sequenties hoger is dan wanneer de selectie het hele exoom betreft. Als gevolg hiervan geeft een fysiek panel een hogere sensitiviteit en specificiteit dan wanneer er voor een virtueel panel wordt gekozen. Wel is alleen informatie beschikbaar over de

50

specifieke set genen waarvoor het panel is ontworpen en is uitbreiding van het fysieke panel alleen mogelijk door een nieuw ontwerp. Een virtueel panel kan altijd aangepast worden en behoeft geen extra investeringen.

5 Een WES analyse is in staat om dragerschap voor een veel groter aantal aandoeningen te onderzoeken.

Wanneer er zonder selectie het *hele genoom* wordt gesequenced wordt er gesproken over Whole Genome Sequencing (WGS). WGS wordt in ieder geval in Nederland op dit moment nog niet aangeboden in een klinisch diagnostische setting.

10

Detectie van deleties en duplicaties (CNV analyse) met behulp van MLPA

Grotere (exon) deleties of duplicaties in een enkel gen kunnen worden opgespoord met de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) techniek. Bij MLPA wordt een specifieke multiplex PCR van target sequenties (meestal exonen van het betreffende gen) uitgevoerd. Het PCR product wordt vervolgens op lengte gescheiden op een capillaire sequencer en kwantitatief vergeleken met referentie DNA. De MLPA detecteert alleen exon deleties en duplicaties van vooraf gekozen target sequenties. Deze techniek wordt met name gebruikt bij genen waarin bekend is dat exondeleties/duplicaties voorkomen, zoals bijvoorbeeld de exon7-8 deletie in het *SMN1* gen, oorzakelijk voor spinale musculaire atrofie (SMA)(Ogino, 2002).

20

Detectie van deleties en duplicaties (CNV analyse) met behulp van NGS

Het is mogelijk om grotere deleties en duplicaties met behulp van bio-informatische tools in NGS data te detecteren. Deze methode wordt in de meeste centra toegepast in het kader van de reguliere genetische diagnostiek. Daar waar een voldoende grote controle groep beschikbaar is, is de sensitiviteit en specificiteit vergelijkbaar met de MLPA techniek. Bij een fysiek genenpanel voor PDO is het mogelijk exondeleties/duplicaties te detecteren, gezien het hoge kopie aantal van de targetsequencies. De bredere WES techniek focust met name op de alle eiwitcoderende (exonen) regio's in het genoom, waardoor de sensitiviteit lager is dan bij een fysiek panel. In het kader van PDO is het gebruik van de WES techniek voor het opsporen van exondeleties/duplicaties derhalve (nog) niet voor de hand liggend.

30

Biochemische testen/metabole bepalingen

Voor specifieke aandoeningen is het mogelijk om biochemische of metabole bepalingen uit te voeren; zoals bij de hemoglobinoopathieën verricht wordt (Traeger-Synodinos, 2015).

35

2b) Interpretatie en rapportage van genvarianten

Alle aangetoonde nucleotide veranderingen (volgens de verschillen van het referentiegenoom) worden beoordeeld op technische eigenschappen, frequentie in de algemene populatie, conservering en (mogelijke) functionele effecten zoals beschreven in de ACMG guidelines (American College of Medical Genetics and Genomics) (Richards, 2015) . Volgens deze richtlijn worden varianten onderverdeeld in een 5-klassen systeem. Dit 5- klassen systeem varieert van goedaardig (benign, klasse 1) tot pathogeen (pathogenic, klasse 5). Bij voldoende bewijslast voor een biologisch ongunstig effect (op basis van literatuur, familie onderzoek, biologische eigenschappen, etc.) wordt de variant beoordeeld als waarschijnlijk pathogeen (klasse 4) of pathogeen (klasse 5).

45

Voor klasse 5 varianten geldt dat pathogeniciteit bewezen is. Dit zijn veelal varianten die meerdere keren beschreven zijn in meerdere afzonderlijke patienten, en/of functioneel getest zijn of die resulteren in het verlies van het eiwit waarbij dit verlies een bekend mechanisme is voor dat betreffende ziektebeeld. Voor klasse 4 varianten wordt aangehouden dat het zeer waarschijnlijk is dat de variant inderdaad pathogeen is. Dit

50

kunnen bijvoorbeeld varianten zijn die wel eerder beschreven zijn maar in een enkele of beperkt aantal patiënten, varianten die in mutatie hotspot gebieden liggen en qua voorspelling een ongunstig effect lijken te hebben of varianten die niet eerder zijn gevonden, maar op basis van kennis van andere varianten in het zelfde gen, een voorspeld gelijkwaardig effect zullen hebben. Aangezien de PDO resultaten leiden tot mogelijk ingrijpende reproductieve keuzes voor of tijdens de zwangerschap is er algemene consensus dat alleen klasse 4 en 5 varianten worden gemeld in de rapportage. Varianten waarvan de betekenis op basis van huidige kennis onduidelijk is (VUS, klasse 3 of lager) worden niet teruggekoppeld en functionele opvolging van dergelijke varianten valt niet binnen de scope van deze richtlijn.

De beoordeling van deze varianten en de beslissing welke gerapporteerd zullen worden in de uitslag is de verantwoordelijkheid van de laboratoriumspecialisten klinische genetica en de betrokken klinisch genetici. PDO is daarom ingebed in daarvoor ISO15189 geaccrediteerde laboratoria binnen de afdelingen Klinisch Genetica.

Interpretatie van nevenbevindingen

De Gezondheidsraad geeft als definitie voor nevenbevindingen: bevindingen die bij toeval worden gedaan en die los staan van de hulpvraag of de klachten waarmee de patiënt bij de dokter kwam en op grond waarvan de dokter tot diagnostisch onderzoek besloot (ook genaamd “bijvangst” of “incidental finding”) (Gezondheidsraad, 2014). Definitie van de VKGN/VKGL handreiking (in voorbereiding) is: pathogene varianten (klasse 4 en 5) in ziekte-veroorzakende genen die niet in relatie staan tot datgene waarvoor de test is aangevraagd. In het kader van PDO wordt met nevenbevindingen bedoeld: (waarschijnlijk) pathogene DNA varianten in één van de onderzochte genen waar de dragerschapstest niet direct op gericht was, maar die niet afgeschermd konden worden bij de analyse van de testresultaten en die wel medische relevantie hebben of kunnen hebben voor de geteste persoon of haar/zijn nageslacht of overige familie. Het kan hier gaan om varianten die bij het (toekomstig) nageslacht een mildere klinische expressie (kunnen) hebben dan in deze richtlijn gedefinieerd als aandoeningen/genen/varianten die in een dragerschapstest horen. Ook kan het gaan om het aantonen van twee pathogene varianten bij een geteste persoon, waardoor deze persoon zelf een autosomaal recessieve aandoening blijkt te hebben (of kan krijgen). Het kan tevens gaan om (waarschijnlijk) pathogene varianten in genen die zowel een autosomaal dominante als autosomaal recessieve overerving kennen, waardoor ook een aanleg voor een autosomaal dominante aandoening ontdekt kan worden bij degene die getest wordt.

Afhankelijk van de gebruikte PDO tests is er meer of minder kans op nevenbevindingen (zie het Normatieve kader voor definitie nevenbevinding en uitleg kansen). In het algemeen geldt dat bij een breder panel de kans op nevenbevindingen groter wordt. In eerste instantie strekt het tot aanbeveling die test te gebruiken die voor een paar het meest voor de hand ligt, afhankelijk van de hoogrisicogroep waartoe zij behoren en het risico op nevenbevindingen hierbij in de counseling mee te nemen. Voor consanguine paren zal de test een bredere test (WES-gebaseerd) zijn, omdat er een verhoogde kans op gezamenlijk dragerschap voor één van de honderden zeer zeldzame aandoeningen is (zie module 1). Hierdoor zal de kans op nevenbevindingen groter zijn dan bij de kleinere panels. Echter, het detecteren van een nevenbevinding betekent niet vanzelfsprekend dat deze in een uitslag gerapporteerd moet worden. Zo kan bijvoorbeeld afgesproken worden met de bij de aandoening betrokken specialist dat varianten in het *CFTR* gen die leiden tot congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD) en niet tot cystic fibrosis niet gemeld worden in het rapport (Casals, 2000). Het is raadzaam voor vergelijkbare situaties een multidisciplinair overleg (MDO) bestaande uit ten minste een klinisch geneticus en KG labspecialist, indien mogelijk aangevuld met een ethicus of inhoudelijk specialist ter plaatse in te richten (zie het Normatieve Kader).

3) Aanbevelingen per hoogrisicogroep

a. *Etnische of geografische afkomst*

- 5 Wanneer een preconceptietest wordt uitgevoerd op basis van afkomst, is het van belang dat de aandoeningen waar een verhoogd risico op bestaan, zich in de test bevinden (zie stroomschema, blz. 72). Voor deze paren bestaat in de context van deze richtlijn de voorkeur voor een beperkte, hoog sensitieve en specifieke test met alleen die aandoeningen erin waar een verhoogd risico op bestaat. Een discussie kan ontstaan wanneer een koppel tot meer dan één hoogrisicogroep behoort, bijvoorbeeld een consanguin paar van Ashkenazi-Joodse afkomst. Het is raadzaam in dergelijke situaties met het koppel te overleggen wat de voorkeur dient en wat de voor- en nadelen van elk van de tests zijn.

- 15 *Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden: hoogrisicogroep hemoglobinopathiën*
Voor personen die een verhoogd risico hebben op dragerschap van hemoglobinopathiën, hoeft niet in eerste instantie een dragerschapstest middels DNA onderzoek te worden aangevraagd (Traeger-Synodinos, 2015). Draggers van sikkelcelziekte en bèta-thalassemie zijn eenvoudig op te sporen middels een Hb typering (HPLC test). Draggers van alfa-thalassemie hebben, net als dragers van bèta-thalassemie, meestal een microcytair (laag MCV), hypochroom (laag MCH) bloedbeeld, welke vaak, maar niet altijd, gepaard gaat met een milde anemie (laag Hb) (KNOV, 2010). Een niet op DNA-onderzoek gebaseerde biochemische test voor het opsporen van hemoglobinopathie dragerschap omvat de volgende bepalingen: Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, erythrocyten, ferritine en ijzer, en een Hb typering (ook wel HPLC of Hb electrophorese genoemd). Deze testen kunnen worden aangevraagd door alle zorgverleners in de 1^e, 2^e en 3^e lijn.

- 30 Aan de hand van de uitkomsten van deze laboratoriumuitslagen kan worden geconcludeerd of er sprake is van dragerschap van sikkelcelziekte of bèta-thalassemie (bij afwijkende Hb typering) en/of het waarschijnlijk is of iemand drager is van alfa-thalassemie (bij microcytaire hypochrome anemie zonder aanwijzingen voor ijzergebrek).

- 35 Bij een positieve (afwijkende) uitslag heeft de partner een indicatie om ook te worden onderzocht om na te gaan of er sprake is van een dragerpaar met verhoogd risico op het krijgen van een kind met de ziekte.

- 40 Indien bij beide partners een afwijkende uitslag wordt aangetoond, dient in tweede instantie DNA diagnostiek te worden aangevraagd, als het paar overweegt gebruik te maken van prenatale diagnostiek (PND) of pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD).
Als de partners echter afzien van PND of PGD is een bevestiging middels DNA diagnostiek niet noodzakelijk.

- 45 Voor meer uitgebreide informatie met betrekking tot de diagnostiek naar hemoglobinopathie dragerschap wordt verwezen naar Het rapport van de werkgroep hemoglobinopathiën van de Vereniging Hematologische Laboratoriumdiagnostiek (2017).

- Kort samengevat is het stappenplan van de diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie als volgt:

- 50 1. Hematologische parameters (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, erythrocyten) , ijzerstatus (ferritine en ijzer) én Hb typering (HPLC).

2. Indien microcytair (hypochroom) bloedbeeld, zonder ijzer deficiëntie, en zonder aanwijzingen voor dragerschap bèta-thalassemie: DNA onderzoek alfa thalassemie inzetten.
 3. Bij afwijkende uitslagen passend bij dragerschap van sikkelcelziekte, bèta-thalassemie of andere Hb varianten, is uitgebreid vervolgonderzoek met DNA diagnostiek alleen geïndiceerd indien er een wens is voor PGD of prenatale diagnostiek. Hiervoor dient het paar (of individu) verwezen te worden naar een afdeling Klinische Genetica in Nederland.
- 10 De individuele uitslagen worden door het referentielaboratorium geïnterpreteerd en kunnen worden nagelezen in het werkboek van de NHS Sickle Cell and Thalassemia werkgroep (NHS, 2012). Zie ook [www. hbpinfo.com](http://www.hbpinfo.com).
- 15 Let op: Het is belangrijk te weten dat de combinatie van dragerschap van sikkelcelziekte (HbS) met dragerschap bèta-thalassmie ook een verhoogd risico op een klinisch ernstig fenotype geeft. Zowel dragerschap van sikkelcelziekte als dragerschap van bèta-thalassemie wordt veroorzaakt door een pathogene genvariant in het HBB gen. Als de ene partner drager is van sikkelcelziekte en de andere partner drager is van bèta-thalassemie, geeft dit wel 25% kans op het krijgen van een kind met een ernstige vorm van hemoglobinopathie (gelijkend op sikkelcelziekte).
- 20

Zie de onderstaande tabel:

Risicocombinaties bij dragers van α en β defecten								
Drager van	β -Thal	HbS	HbE	HbC	HbD	α^+ -Thal (- $\alpha/\alpha\alpha$)	α^0 -Thal (- -/ $\alpha\alpha$)	HbX
β -Thal	β -Thal major							
HbS	SCZ	SCZ						
HbE	β -Thal major	SCZ	HbE ziekte					
HbC	β -Thal minor ?	SCZ	β -Thal minor	HbC ziekte				
HbD	β -Thal minor	SCZ	β -Thal minor	Normaal	Normaal			
α^+ -Thal (- $\alpha/\alpha\alpha$)	β/α^+ Thal minor	α^+ -Thal minor	β/α^+ Thal minor	α^+ -Thal minor	α^+ -Thal minor	α^+/α^+ Thal minor		
α^0 -Thal (- -/ $\alpha\alpha$)	β/α^0 Thal minor ?	α^0 -Thal minor	β/α^0 Thal minor ?	α^0 -Thal minor	α^0 -Thal minor	HbH disease	α^0 -Thal major	
HbX	?!	?!	?	?	?	?	?	?

Bron: Dr. C.L. Harteveld, LUMC.

25

Hoogrisicogroep Ashkenazi-Joodse gemeenschap

Paren met kinderwens, waarvan beide partners of één van beide partners van oorspronkelijk Ashkenazi-Joodse afkomst zijn, kunnen worden verwezen naar een afdeling Klinische Genetica in Nederland. Afhankelijk van de familieanamnese en afkomst, kunnen verschillende tests worden overwogen.

30

Personen die oorspronkelijk afkomstig zijn uit de Ashkenazi-Joodse gemeenschap, hebben een hogere kans op dragerschap van een aantal (ernstige) autosomaal recessieve ziekten: de ziekte van Tay-Sachs, familiale dysautonomie (Riley-Day syndroom), de ziekte van Canavan, Bloom syndroom, Fanconi anemie type C, glycogeenstapelingsziekte type 1a, mucopolysaccharidose type 4, Niemann-Pick type A, nemaline myopathie, Joubert syndroom type 2, cystic fibrosis en Gaucher type 1 (Scott, 2010; ACOG, 2009). Deze ziekten zijn, op de ziekte van Gaucher type 1 na, zijn dan ook standaard opgenomen in de beschikbare dragerschapstesten in Nederland voor paren (of individuen) van Ashkenazi-Joodse afkomst. Men kan zich optioneel laten testen op dragerschap van de ziekte Gaucher type 1. Deze aandoening is niet standaard toegevoegd aan de specifieke dragerschapstest voor de Ashkenazi-Joodse populatie, omdat deze aandoening milder is qua ernst en hiermee niet voldoet aan de inclusie criteria voor het opnemen van een aandoening in een preconceptiedragerschapstest.

15 Hoogrisicogroep genetisch geïsoleerde gemeenschappen
Paren met een kinderwens, waarvan beide partners of één van beide partners afkomstig zijn uit een genetisch geïsoleerde gemeenschap met een verhoogde kans op dragerschap van een specifieke autosomaal recessieve aandoening, kunnen worden verwezen naar een afdeling Klinische Genetica in Nederland. Afhankelijk van familieanamnese en afkomst, kunnen verschillende tests worden overwogen. De beschikbare testen verschillen ten aanzien van het aantal aandoeningen en de wijze waarop de uitslagen worden gegenereerd en gerapporteerd (individuele uitslagen versus parenuitslagen).

In Volendam is destijds door de afdeling Klinische Genetica van Amsterdam UMC (AMC en VUmc) samen met de Verloskundigenpraktijk Waterland Oost een spreekuur opgericht voor mensen met een kinderwens (<https://verloskundigenwaterlandoost.nl/>). Hier kunnen paren met een kinderwens uit Volendam terecht voor vragen en erfelijkheidsvoorlichting. Paren afkomstig uit Volendam kunnen naar dit spreekuur verwezen worden, maar ook, indien gewenst naar iedere andere afdeling Klinische Genetica in Nederland. De tests worden aangevraagd door of onder supervisie van een klinisch geneticus.

b. Consanguine paren

Consanguine paren hebben een hoger risico om een dragerpaar te zijn van één of meerdere autosomaal recessieve aandoeningen ten opzichte het algemene bevolkingsrisico (zie module 1). Zij zijn vaker een dragerpaar van zéér zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen die bij niet-consanguine paren vrijwel nooit voor komen. Een benadering met een beperkt genpanel is, met het oog op het mogelijk missen van een gezamenlijk dragerschap van een (zeer) zeldzame ernstige autosomaal recessieve aandoening, derhalve voor consanguine paren minder geschikt (Salleveld, 2017). Een brede dragerschapstest verdient daarom de voorkeur, waarbij bij de rapportage van de uitslagen rekening gehouden dient te worden met de hierboven genoemde inclusiecriteria van de richtlijncommissie. Hiermee wordt bedoeld dat het aanbod van PDO primair gericht is op het aantonen van dragerschap van ernstige, op de kinderleeftijd optredende en niet goed behandelbare aandoeningen. Het beschikbaar zijn van deskundigen voor MDO voor eventuele toetsing van gevonden varianten/genen is aan te raden. Dit MDO bestaat dan bij voorkeur uit ten minste een klinisch geneticus en klinisch genetisch labspecialist, indien mogelijk aangevuld met een ethicus of inhoudelijk specialist ter plaatse in te richten (zie het Normatieve Kader).

Algemeen (zowel geldend voor a als voor b)

- Uiteraard is elk centrum dat (een) preconceptietest(s) voor (een) hoogrisicogroep(en) aanbiedt, verantwoordelijk voor de inhoud en het updaten van de inhoud hiervan. Bij voorkeur is er voor elke specifieke hoogrisicogroep één zelfde test beschikbaar in het land.
- 5 Wanneer een centrum de intentie heeft een nieuwe of reeds bestaande PDO test aan te gaan bieden, is de afspraak dit vooraf in de WPCS te bespreken en te overleggen om uniformiteit te bewaken. Gezien de kleinere of grotere kans op nevenbevindingen bij een PDO is het raadzaam een MDO bestaande uit ten minste een klinisch geneticus en Klinisch Genetisch laboratorium specialist, indien mogelijk aangevuld met een ethicus, ter plaatse in te richten (zie Normatieve Kader).
- 10 De PDO tests zouden zo moeten worden samengesteld dat er een maximale klinische toepasbaarheid is met minimale belasting van de adviesvrager, laboratorium en medisch specialist, tegen zo laag mogelijke kosten (Stevens, 2017).

15 Aanbevelingen

Streef bij het ontwikkelen van een dragerschapstest aandoeningen te includeren die voldoen aan de inclusiecriteria voor het opnemen van een aandoening in een preconceptie dragerschapstest. Hieronder worden aandoeningen verstaan die optreden op de (jonge) kinderleeftijd én:

- die gepaard gaan met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking,
- en/of gepaard gaande met ernstige pijn
- en/of (zeer) gepaard gaan frequente ziekenhuisbezoeken,
- en/of waarvoor geen genezende therapie beschikbaar is,
- en/of waarvoor in het algemeen een verkorte levensverwachting geldt.

Aanvrager van de dragerschapstest:

Bied paren (evt. individuen) met kinderwens uit hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst de dragerschapstest aan die specifiek voor de desbetreffende groep beschikbaar is (zie stroomschema bladzijde 72).

Consanguine paren:

Bied consanguine paren bij voorkeur een brede dragerschapstest aan en bespreek vooraf met het paar over welk soort aandoeningen dragerschap gerapporteerd zal (kunnen) worden.

Afdelingen Klinische Genetica:

Streef naar een uniforme DNA-dragerschapstest per hoogrisicogroep. Indien meerdere centra een test voor eenzelfde hoogrisicogroep aan willen bieden, stem dan de inhoud van de test onderling af in de landelijke werkgroep WPCS VKGL/VKGN.

Update de testpanels aan de hand van toegenomen ervaring met de test en kennis uit de literatuur.

Overweeg bij nevenbevindingen een MDO in te richten bestaande uit ten minste een klinisch geneticus en een Laboratorium Specialist Klinische Genetica, indien mogelijk aangevuld met een ethicus (zie Normatieve Kader).

Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden met een verhoogd risico op dragerschap van hemoglobinopathieën:

Voer PDO counseling uit bij individuen/ paren die afkomstig zijn uit deze hoogrisicogroep en volg het stappenplan van de diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie:

1. Bepaal hematologische parameters (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, erythrocyten) , ijzerstatus (ferritine en ijzer) én Hb typering (HPLC).

2. Verricht aanvullend DNA diagnostiek naar alfa-thalassemie, indien er sprake is van een microcytair (hypochroom) bloedbeeld, zonder ijzerdeficiëntie, en zonder aanwijzingen voor dragerschap bèta-thalassemie.
3. Verwijs het paar(individu) voor uitgebreid vervolgonderzoek met DNA diagnostiek naar een afdeling klinische genetica in Nederland als er bij stap 1 en 2 afwijkende uitslagen worden aangetoond passend bij dragerschap van sikkelcelziekte, bèta-thalassemie, andere Hb varianten of passend bij dragerschap van alfa-thalassemie, en indien er een wens is voor PGD of prenatale diagnostiek of het paar hierover geïnformeerd wil worden.

Meer informatie over beschikbare testen bij de academische centra in Nederland zijn te vinden op:

<https://www.huisartsengenetica.nl/info/dragerschapstesten>

5 www.benikdrager.nl

<https://www.vkgl.nl/nl/>

www.artsengenetica.nl

10

15

20

25

30

35

40

45

Stroomschema bladzijde 72: aanbevolen minimale set aandoeningen conform de inclusiecriteria per hoogrisicogroep (module 1) op basis van etnische/geografische afkomst (voor zover bekend ten tijde van de ontwikkeling van de richtlijn).

Voetnoten.

1. Endemische malariagebieden

Hemoglobinopathiën (sikkelcelziekte, alfa-thalassemie en bèta-thalassemie).

Mensen die zelf of wiens (voor)ouders oorspronkelijk afkomstig zijn uit Afrika, De Antillen, het Caribisch Gebied, Suriname, landen rondom de Middellandse Zee (o.a. Turkije en Marokko), Nabij- en Midden Oosten (o.a. Syrië, Irak, Iran, Afghanistan), Soedan, China, Hong Kong, India en Zuidoost-Azië, hebben een (sterk) verhoogde kans op dragerschap van sikkelcelziekte, bèta-thalassemie en/of alfa-thalassemie. Dit geldt ook voor alle personen met Afrikaanse (voor)ouders, waar zij ook ter wereld vandaan komen.

2. Ashkenazi Joodse gemeenschap:

- Ziekte van Tay-Sachs;
- Familiäre dysautonomie (Riley-Day syndroom);
- Ziekte van Canavan;
- Bloom syndroom;
- Fanconi Anemie type C;
- Glycogeenstapelingsziekte type 1a;
- Mucopolidose type 4;
- Ziekte van Niemann-Pick type A;
- Cystic fibrosis;
- Optioneel: ziekte van Gaucher type 1.

3. Volendam:

- Pontocerebellaire hypoplasie type 2;
- Rhizomale chondrodysplasia punctata type I;
- Osteogenesis Imperfecta type II en III;
- Foetale akinesie (Pena-Shokeir syndroom);
- Mitochondriële ziektes/POLG.

4. Urk

- Ziekte van Van Buchem (hyperostosis corticalis generalisata).

5. Bunschoten-Spakenburg

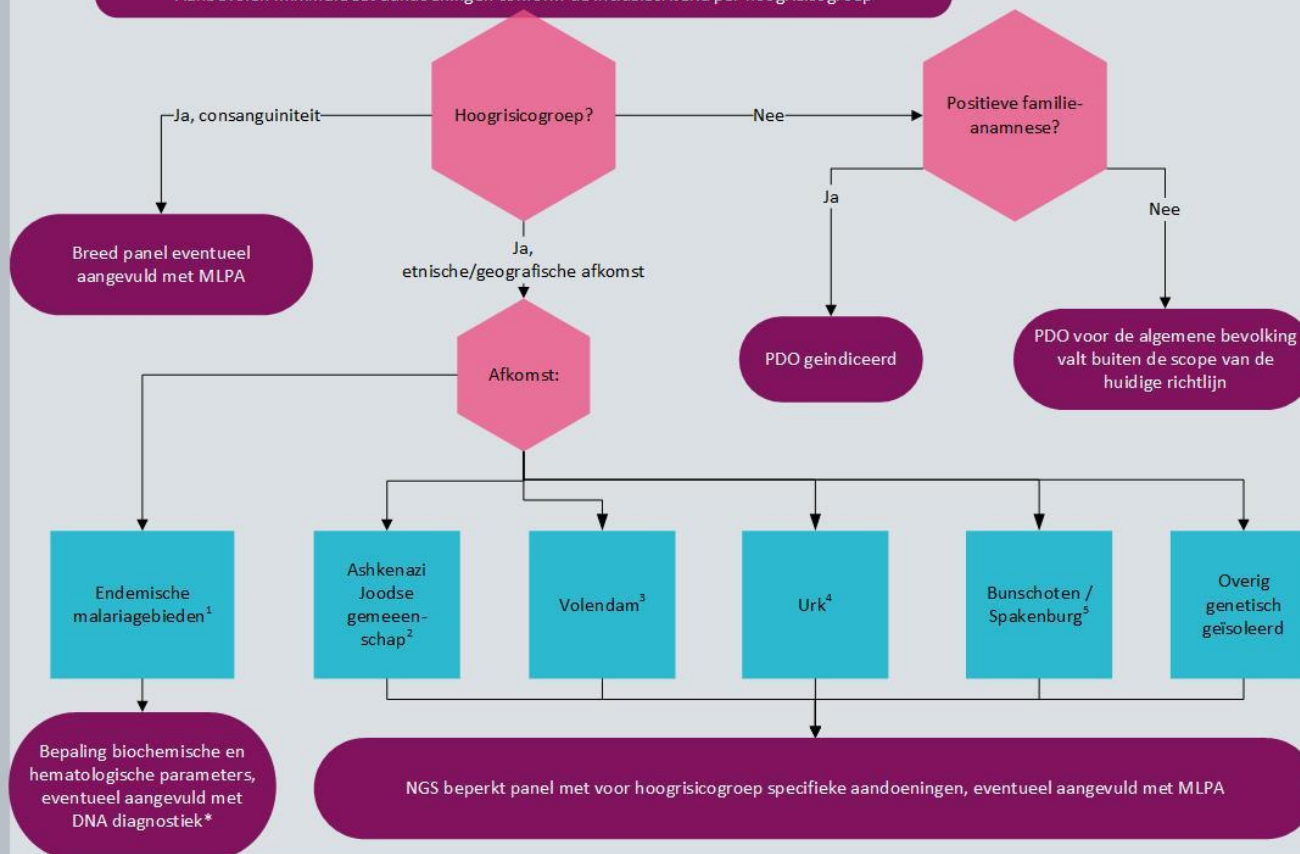
- Benigne Recidiverende Intrahepatische Cholestase (BRIC).

*conform Stappenplan diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie

Afkortingen:

PDO: Preconceptioneel dragerschapsonderzoek
MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS: Next generation sequencing

Aanbevolen minimale set aandoeningen conform de inclusiecriteria per hoogrisicogroep



Literatuur

- Casals T (2000). Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlation in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*, 15(7):1476-83.
- Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet*; 24(6): e1-e12.
- KNOV (2010). Anemie in de verloskundige praktijk. Website bezocht 1-9-2019: https://www.knov.nl/serve/file/knov.nl/knov_downloads/669/file/KNOV-Standaard%20Anemie%20in%20de%20verloskundige%20praktijk.pdf
- Lazarin G (2014). Systematic classification of disease severity for evaluation of expanded carrier screening panels. *Plos One*, 9(12):e114391.
- NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme (2012). ISBN 13: 978-0-9565846-8-7.
- Ogino S. (2002). SMN dosage analysis and risk assessment for spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*, 70(6):1596-8.
- Richards S (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetic in Medicine* 17(5):405-24.
- Sallevelt S (2017). A comprehensive strategy for exome-based preconception carrier screening. *Genet Med*, 19(5):583-592.
- Stevens B (2017). Finding middle ground in constructing a clinically useful expanded carrier screening panel. *Obstet Gynecol*, 130(2):279-284.
- Thomas E (2005). Two pragmatic trials of treatment for shoulder disorders in primary care: generalisability, course, and prognostic indicators. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(7), 1056-1061.
- Traeger-Synodinos J, Hartevelt CL, Old JM et al. (2015). EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet*; 23, 426–437.

30 Geldigheid en Onderhoud

Module ⁷	Regiehouder(s) ⁸	Jaar van autorisatie	Eerst-volgende beoordeling actualiteit richtlijn ⁹	Frequentie van beoordeling op actualiteit ¹⁰	Wie houdt er toezicht op actualiteit ¹¹	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ¹²
Tests per indicatie, criteria	VKGN	2020	2025	Elke 5 jaar	VKGN	Niet van toepassing

Bijlagen bij module 2

Evidencetabellen

- 35 Niet van toepassing.

⁷ Naam van de module

⁸ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

⁹ Maximaal na vijf jaar

¹⁰ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

¹¹ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

¹² Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
diSibio, 2017	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking met Sanger
Sheppard, 2018	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking met Sanger, ES ipv WES
Dillon, 2018	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking
LaDuca, 2017	Voldoet niet aan PICO: verkeerde vergelijking (NGS vs WES)
Fujita, 2017	Voldoet niet aan PICO: verkeerde vergelijking (NGS vs SNV's)
Cirino, 2017	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van WES en panel met Sanger
Chang, 2017	WGS vs targeted NGS ne Sanger als R gebruikt. Ik mis echter de P: er wordt geen dragerschap opgespoord voor recessieve aandoeningen.
Sun, 2015	Voldoet niet aan PICO: verkeerde vergelijking (WGS vs WES)
Pereira, 2015	Voldoet niet aan PICO: verkeerde vergelijking (Sanger vs WES)
Guo, 2015	Voldoet niet aan PICO: verkeerde vergelijking (Sanger vs WES)
Wang, 2018	WES vs targeted enrichment NGS, maar geen Sanger gebruikt als R. als ik het goed lees. Er werden enkele patienten die Sanger kregen naast WES/NGS en het lijkt erop dat die varianten met Sanger zijn opgepikt en niet met WES/NGS.
Montaut, 2018	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking met Sanger
Saudi Mendeliome Group, 2015	Er werd geen dragerschap van AR aandoeningen van gezonde individuen opgespoord, dus er werd niet voldaan aan P.
Al-Herz, 2018	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking
Haer-Wigman, 2017	Voldoet niet aan PICO: niet gekeken naar diagnostische accuratesse
Balicza, 2016	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking
Comander, 2017	Voldoet niet aan PICO: alleen panel based vergeleken met Sanger
Keser, 2017	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking
Consugar, 2015	NGS met targeted enrichment vergeleken met WES. Echter er wordt niet gezocht naar recessieve aandoeningen, dus voldoet niet aan P. en geen Sanger gebruikt als referentie
Monies, 2016	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking
Bauer, 2019	Voldoet niet aan PICO: geen panel
Palmer, 2018	trio ES (panel) werd vergeleken met Sanger, voldoet niet aan P, geen vergelijking om (gezamenlijk) dragerschap op te sporen

5 Zoekverantwoording

Uitgangsvraag 2. Searchdatum: 19-04-2019

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1. exp Whole Exome Sequencing/or 'whole exome'.ti,ab,kw. (8769)	511
	2. (sanger or panel or (parallel adj3 sequenc*)).ti,ab,kw. (132038)	
2015 – april 2019	3. 1 and 2 (1642)	
	4. limit 3 to (english language and yr="2015-Current") (1300)	
	5. (meta-analysis/or meta-analysis as topic/or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab.	

	and "review"/)) not (Comment/or Editorial/or Letter/or (animals/not humans/)) (389660) 6. (exp clinical trial/or randomized controlled trial/or exp clinical trials as topic/or randomized controlled trials as topic/or Random Allocation/or Double-Blind Method/or Single-Blind Method/or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/or placebo*.tw.) not (animals/not humans/) (1847769) 7. 4 and 5 (18) 8. (4 and 6) not 7 (43) 9. 4 not (7 or 8) (1239) 10. Epidemiologic studies/or case control studies/or exp cohort studies/or Controlled Before-After Studies/or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/or historically controlled study/or interrupted time series analysis/[Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3161873) 11. 4 and 10 (151) 12. 11 not (7 or 8) (137) 13. 7 or 8 or 12 (198) = 198 (197 uniek)	
Embase (Elsevier)	('whole exome sequencing'/exp/mj OR 'whole exome':ab,ti) AND ('sanger sequencing'/exp OR 'targeted exome sequencing'/exp OR sanger:ab,ti OR panel:ti,ab OR ((parallel NEAR/3 sequenc*):ab,ti)) AND [english]/lim AND [2015-2019]/py NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) <u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR	

	rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it <u>Observationeel onderzoek:</u> 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 431 (428 uniek)	
--	--	--

Module 3: Individuele testuitslag versus parenuitslag

Uitgangsvraag

Welke testuitslag kan het beste worden meegedeeld aan het paar: een individuele testuitslag of een parenuitslag?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke redenen zijn er om individuele testuitslagen te genereren en rapporteren en wanneer verdient het (eerst) verkrijgen van een individuele uitslag de voorkeur?
2. Welke redenen zijn er om een parenuitslag te genereren en rapporteren en wanneer verdient een parenuitslag de voorkeur?
3. Wanneer verdient parallel testen dan wel sequentieel testen de voorkeur?

Inleiding

Als een paar uit een hoogrisicogroep na pre-test counseling kiest voor een preconceptie dragerschapstest zijn er verschillende tests beschikbaar voor de verschillende hoogrisicogroepen (zie module 2). Er is geen sprake van één uniforme dragerschapstest die geschikt is voor alle hoogrisicogroepen. Ook zijn er verschillen in het uitvoeren van de tests (sequentieel of parallel) en het rapporteren van uitslagen (individuele uitslagen of een parenuitslag).

Het doel van het aanbieden van preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) is het verschaffen van autonome reproductieve keuzemogelijkheden aan *dragerparen*. Alleen als *beide* partners drager zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening hebben zij een verhoogd risico van 1 op 4 (25%) in elke zwangerschap op een aangedaan kind met de betreffende aandoening waar ze samen drager van zijn. Voor autosomaal recessieve aandoeningen geldt daarom dat de combinatie van de analyse van beide partners relevant is. Dragerschap van een autosomaal recessieve aandoening heeft meestal geen (ernstige) consequenties voor de eigen gezondheid van de individuele drager.

Omdat met name de kennis over het gezamenlijk dragerschap van dezelfde autosomaal recessieve aandoening van belang is, kan ervoor gekozen worden om alleen een parenuitslag te genereren en te rapporteren, of om de vrouw en de man gelijktijdig (parallel) te testen en tegelijk beide individuele uitslagen te rapporteren. In sommige omstandigheden echter kan sequentieel testen en het eerst genereren en rapporteren van een individuele testuitslag van de eerste geteste partner voordelen bieden of zelfs de voorkeur hebben.

In deze module wordt beschreven wat de voor- en nadelen zijn van het achtereenvolgens (sequentieel) of gelijktijdig (parallel) testen van paren met kinderwens en welke redenen er kunnen zijn om individuele uitslagen dan wel een parenuitslag te genereren en rapporteren. De overwegingen en aanbevelingen zullen worden gedaan per specifieke hoogrisicogroep en (dus) ook per soort dragerschapstest.

De meeste DNA uitslagen zullen worden terug gekoppeld aan het paar door de aanvragende klinische geneticus. De uitslagen van biochemische testen als eerste stap in het hemoglobinoopathie dragerschapsonderzoek zullen door de betreffende aanvrager worden verteld aan de patient en kan een zorgverlener betreffen uit de 1^e, 2^e of 3^e lijn.

Definities

In de richtlijn spreken wij over *paren* met kindwens. De richtlijncommissie is zich bewust van het feit dat deze term “paren met kindwens” welke verwijst naar de relatie tussen een man en een vrouw, in de huidige tijd waarin er meerdere vormen van ouderschap bestaan, restrictief is. Er zullen bijvoorbeeld ook alleenstaande vrouwen, vrouwen van onvruchtbare mannen en/of lesbische vrouwen gebruik willen maken van donorsemen, al dan niet van een bekende donor. Ook zij komen in aanmerking voor PDO indien zij tot een hoogrisicogroep behoren.

10 **Typen uitslagen**

“Individuele uitslag”

Met een “individuele uitslag” wordt bedoeld dat een individu zelf te horen krijgt of hij/zij een drager is van een (waarschijnlijk) pathogene variant in één of meer van de geteste genen die horen bij de aandoeningen uit de ingezette dragerschapstest.

15

“Parenuitslag”

Met een “parenuitslag” wordt bedoeld dat aan het paar wordt teruggekoppeld of zij een dragerpaar zijn van één of meerdere autosomaal recessieve aandoening(en) uit de betreffende test, of niet. Bij een positieve (afwijkende) uitslag betekent dit dat bij beiden een (waarschijnlijk) pathogene variant in hetzelfde gen (of in meerdere dezelfde genen) is aangetoond. Als bij slechts één van beide partners dragerschap wordt gevonden of als beide partners drager zijn van een (waarschijnlijk) pathogene variant in verschillende genen, wordt dit niet teruggekoppeld.

20

25

Bij testen waarbij vooraf de keuze is gemaakt voor het genereren van alleen parenuitslagen, kan de werkwijze op het laboratorium (pipeline) zo worden ingericht dat door de medewerkers ook geen individuele resultaten worden gezien, want deze zijn alleen aanwezig in de ruwe data. Hierdoor is ook rapportage van de individuele testresultaten niet mogelijk. Bij brede dragerschapstests waarbij gebruik gemaakt wordt van een WES analyse is het genereren van individuele testuitslagen technisch vaak niet mogelijk.

30

Volgorde van testen

Sequentieel testen

Bij sequentieel testen wordt eerst één van beide partners getest. De uitslag van de eerste geteste partner wordt afgewacht alvorens de tweede partner wordt getest. Deze uitslag wordt tussentijds besproken voordat de tweede partner wordt getest, waarbij dit DNA al kan zijn opgeslagen of waarbij alsnog bloedafname kan volgen. De tweede partner wordt in principe alleen getest als de eerste partner drager blijkt te zijn van een (waarschijnlijk) pathogene variant. Bij deze manier van testen zullen altijd één of twee individuele uitslagen gegeven worden aan het paar. Het streven is om de partner alleen te testen op de aandoening waarvan de eerste partner drager is gebleken, indien dit haalbaar is (Edwards, 2015).

40

Parallel testen

Het parallel (gelijktijdig) inzetten van de dragerschapstest bij beide is een voorwaarde voor die tests waarbij parenuitslagen worden gegenereerd en gerapporteerd. Indien wel individuele testuitslagen worden teruggekoppeld, kan ook worden gekozen voor het parallel inzetten van de dragerschapstests (in tegenstelling tot het sequentieel testen). De essentie is dat niet eerst de uitslag van de eerste partner wordt afgewacht alvorens de analyse van de tweede partner wordt gestart, maar dat de analyses min of meer gelijktijdig plaatsvinden. Materiaal (bloed, DNA) van beide partners is hiervoor nodig.

50

Bij parallel testen waarbij wel individuele uitslagen worden gerapporteerd, kan dragerschap van een (waarschijnlijk) pathogene variant worden aangetoond bij geen van beide partners, bij één van beide partners of bij beide partners (in hetzelfde gen of in verschillende genen).

5 Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

- 10 Wat is de impact (psychosociaal, juridisch, ethisch, maatschappelijk en financieel) van het terugkoppelen van individuele vs. parenuitslag bij paren uit een hoogrisicogroep die een uitslag van een dragerschapstest ontvangen?

P: paren met kinderwens uit een hoogrisicogroep die een dragerschapstest hebben laten uitvoeren

- 15 I: Parenuitslag na parallel testen

C: Individuele uitslag na parallel/sequentieel testen

O: Voorkeuren van de doelgroep, psychosociale impact, juridische- ethische- en maatschappelijke aspecten, kosten per geïdentificeerd paar

20 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

- 25 In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Elsevier) is op 25 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, rct's en observationeel onderzoek over parenuitslagen en individuele uitslagen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 154 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: primair
- 30 vergelijkend onderzoek betreft waarin de PICO is onderzocht en wanneer het artikel in het Nederlands of Engels geschreven is. Reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: zoekactie in tenminste twee databases, een objectieve en transparante selectieprocedure en een heldere synthese van de resultaten die aansluiten bij de PICO van deze uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies
- 35 voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 38 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd.

Er zijn geen studies opgenomen in de literatuuranalyse.

40 Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Niet van toepassing.

Conclusies

- 45 Niet van toepassing.

Overwegingen

In de Overwegingen zijn verschillende studies meegenomen ter onderbouwing van de afweging tussen individuele- dan wel parenuitslagen.

- 50

Wat zijn de voor- en nadelen van individuele testuitslagen versus parenuitslagen?

Voor- en nadelen van individuele dragerschapstestuitslagen (bij sequentieel of parallel testen)

Voordelen van individuele uitslagen

- 5 • *Kosten:* Als bij sequentieel testen bij de eerste partner geen dragerschap wordt aangetoond, hoeft de tweede partner niet meer te worden getest en is deze manier van testen goedkoper dan parallel testen (Ten Kate, 1996, Maxwell, 2010). Dit voordeel geldt voor smalle dragerschapstests. Bij brede tests, waarbij op vele
- 10 aandoeningen tegelijk wordt getest, heeft sequentieel testen en het rapporteren van individuele uitslagen minder vaak de voorkeur, omdat in dit geval de kans veel groter is dat er bij de eerste partner dragerschap wordt aangetoond en daarom het testen van beide partners in de meeste gevallen noodzakelijk is (Zlotogora, 2016).
- *Partner afwezig:* het faciliteren van de mogelijkheid om eerst één partner te testen, is een voordeel voor paren van wie de partner (tijdelijk) niet beschikbaar is of
- 15 woonachtig is in het buitenland (Janssens, 2017).
- *Beschikking over eigen uitslag:* informatie over de individuele testuitslag kan relevant zijn als de geteste persoon een nieuwe relatie aangaat. Als er eerder wel een afwijkend testresultaat was, kan overwogen worden een nieuwe partner gericht hierop te testen (Janssens, 2017).
- 20 • *Voorkeur van paar/patiënt:* Het verkrijgen van de eigen testuitslag kan tegemoet komen aan de voorkeur van het paar (Henneman, 2002; Nijmeijer, 2019).
- *Recht op eigen uitslag:* als er in het laboratorium individuele analyses verricht zijn, dan komt het rapporteren van individuele testuitslagen al bij voorbaat tegemoet aan het recht dat iemand heeft op inzage in de uitslagen van zijn/haar eigen medische
- 25 onderzoeken, zoals vastgelegd de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) en in de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG). Dit recht kan desgewenst ook in een later stadium worden uitgeoefend, wanneer in eerste instantie voor een parenuitslag was gekozen. In dat geval heeft iemand wel het recht op inzage in de eigen niet-geïnterpreteerde
- 30 ruwe data.
- *Cascade testen:* bij het rapporteren van een individuele testuitslag waarbij dragerschap werd aangetoond, kan die persoon zijn directe familieleden informeren over de afwijkende testuitslag (dragerschap van een (waarschijnlijk) pathogene variant) waardoor deze familieleden zich vervolgens ook kunnen laten testen (eerste
- 35 graad verwanten hebben 50% kans om ook drager te zijn) (Poppelaars, 2003; Janssens, 2017). Uit de literatuur blijkt wel dat dragers niet altijd (bereid zijn om) dragerschap (te) communiceren naar familieleden (Ormond, 2002; Iannou, 2015) en ook dat familieleden zich meestal niet laten testen als zij wel geïnformeerd zijn (Ormond, 2002; McClaren, 2010). Conform de VKGN richtlijn “Informeren van
- 40 verwanten” dient de aanvrager een individuele afweging te maken of familieleden met een verhoogde kans op dragerschap hierover geïnformeerd dienen te worden, rekening houdend met de dragerschapsfrequentie binnen de populatie, de ernst van de aandoening en consanguïteit (VKGN Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen, 2019).
- 45 • *Van belang voor eigen gezondheid:* de uitslag van individueel dragerschap kan in sommige gevallen van klinisch nut zijn voor drager zelf. Draggers van bijvoorbeeld alfa- en bèta-thalassemie hebben vaak ondanks normaal ferritine een (lichte) microcytaire hypochrome anemie, die beter niet met ijzersuppletie behandeld kan worden, maar met foliumzuurtabletten (KNOV, 2010).
- 50

Nadelen van individuele test(uitslagen)

- *Ongerustheid en angst*: in het geval dat er een afwijkende individuele testuitslag wordt ontvangen, kan ongerustheid en/of angst ontstaan in afwachting van de uitslag van de andere partner als bij deze tweede partner nog materiaal (bloed/DNA) moet worden verkregen (Wald, 1993; Wald 2003; Zlotogora 2016). Dit gevoel van ongerustheid en/of angst neemt in de regel wel af wanneer de partner geen drager blijkt te zijn van de geteste aandoening(en) en na genetische counseling (Iannou, 2014; Archibald, 2011). Deze gevoelens van ongerustheid en angst kunnen worden voorkomen door parallel bloed af te nemen, waarbij na aantonen van dragerschap van de eerste partner in het laboratorium direct de test van de tweede partner kan worden ingezet, of door primair te kiezen voor het parallel inzetten van de tests.
- *Minder ervaren gezondheid*: Sommige dragers geven aan zich minder gezond te voelen door het dragerschap (Iannou, 2014; Archibald, 2011), alhoewel dat niet in alle studies gevonden wordt (Lakeman, 2008).
- *Stigmatisering en/of discriminatie*: een individuele testuitslag “drager” zou kunnen bijdragen aan (gevoelens van) discriminatie en/of stigmatisatie (Karimi, 2007; Raz 2008). Onderzoek laat daarentegen zien dat dragers weinig tot geen gevoelens van stigmatisering en discriminatie ervaren (Lakeman, 2008; Mathijssen, 2018).
- *Tijdverlies*: bij een afwijkende individuele testuitslag, geldt dat er tijdverlies optreedt als de test bij de 2^e partner pas wordt ingezet na het ontvangen van een afwijkende testuitslag van de eerste partner, zeker als dan nog een bloedafname geregeld moet worden. Dit kan een nadeel zijn bij kinderwens op korte termijn of als er al sprake is van zwangerschap (Doherty, 1996). Dit nadeel geldt niet bij het parallel inzetten van de individuele tests bij beide partners.
- *Meer werk en hogere kosten voor laboratorium*: indien er wordt gekozen om bij beide partners tegelijk onderzoek in te zetten, is rapportage van individuele testuitslagen duurder en meer werk voor het laboratorium dan het genereren en enkel rapporteren van een parenuitslag, omdat er veel meer dragers dan dragerparen zijn. Waar bij parenuitslagen alleen naar de pathogeniciteit van de DNA varianten gekeken hoeft te worden in de genen waar beide partners een variant in dragen, zullen bij individuele testuitslagen alle DNA varianten beoordeeld moeten worden om na te gaan of er sprake is van dragerschap van een (waarschijnlijk) pathogene genvariant (klasse 4 of 5 variant). Dit gaat gepaard met hogere kosten voor het laboratorium. Bij brede dragerschapstests geldt dat de gecombineerde analyse van beide partners gezamenlijk het aantal te analyseren varianten drastisch reduceert (Kirk, 2019).
- *Meer werk voor de zorgprofessional die de uitslagen bespreekt/post-test counseling*: omdat er veel meer dragers zijn dan dragerparen zullen bij genereren en rapporteren van individuele testuitslagen veel vaker positieve testresultaten zijn, waarvoor een lastiger en tijdrovender post-test counselingsgesprek voor nodig is (Dungan 2017; Lynch, 2018; Kirk, 2019).
- *Hogere kosten door cascade testen*: als eerstegraads familieleden van individuele dragers zich vervolgens aanmelden voor een dragerschapstest in verband met een verhoogd risico op basis van een positieve familieanamnese, zou dit kunnen leiden tot hogere kosten voor de zorg. Onderzoek in Australië toont echter aan dat daar slechts een kleine groep familieleden zich daadwerkelijk meldt voor een dragerschapstest (McClaren, 2010; Maxwell 2010).

Voor- en nadelen van een parenuitslag (bij parallel testen)

Zie voor de ethische reflectie hierop ook het Normatieve Kader.

Voordelen van een parenuitslag

- *Reproductief belang*: Alleen die paren waarbij beide partners drager zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening hebben een verhoogd risico van 1 op 4 (25%) op

een aangedaan kind in elke zwangerschap. Informatie over individueel dragerschap is daarom niet bijzonder relevant met betrekking tot het reproductieve risico van het paar.

- *Praktisch en financieel*: er zijn veel minder dragerparen dan individuele dragers. Bij het rapporteren van enkel parenuitslagen zal minder post-test counseling nodig zijn (en hierdoor minder druk op de gezondheidszorg (zowel in termen van financiën als capaciteit) (Lynch 2018). Dit is met name relevant bij het inzetten van brede dragerschapstests.
- *Een aanbod van cascade testen in families zal alleen overwogen en besproken hoeven te worden bij dragerparen*: dit aspect komt minder vaak aan de orde, omdat er minder post-test counseling nodig is, waardoor de belasting voor de counselor afneemt. Familieleden uit hoogrisicogroepen komen sowieso in aanmerking voor PDO, ongeacht de uitslagen bij hun verwanten.
- *Psychosociaal*: door het beschouwen van beide partners als een eenheid wordt de last van de verantwoordelijkheid van het dragen en overbrengen van een genetische ziekte gedeeld (Wald, 2003).
- *Voorkomen negatieve effecten van rapporteren van individuele uitslagen*: Mogelijk negatieve effecten van rapporteren van individuele uitslagen worden voorkomen, zoals ongerustheid en tijdverlies bij sequentieel testen, mogelijke (gevoelens van) stigmatisering en discriminatie, angst en als minder goed ervaren gezondheid, zie boven.

Nadelen van een parenuitslag

- *DNA van beide partners nodig*: het genereren en rapporteren van een parenuitslag is niet mogelijk indien de 2^e partner (nog) niet beschikbaar is voor afname van genetisch materiaal.
- *Cascade testen in de familie bij dragerschap is niet mogelijk voor de aandoeningen/genen waarvan maar een van de partners drager is*: individueel dragerschap wordt niet gerapporteerd, tenzij beide partners drager zijn van een (waarschijnlijk) pathogene variant in hetzelfde gen. Familieleden van de individuele drager zullen niet worden geïnformeerd over een (verder) verhoogd risico op dragerschap voor een bepaalde (andere) aandoeningen, terwijl familieleden vaak tot dezelfde hoogrisicogroep behoren (Janssens, 2016). Dit is dus vooral relevant bij aandoeningen met een relatief hoge dragerschapsfrequentie (in die groep).
- *Testuitslag heeft minder waarde in nieuwe relatie*: ongeveer een derde van de huwelijken eindigt in een echtscheiding (Centraal Bureau voor de Statistiek, www.cbs.nl; d.d 10-05-2019). Hierbij worden de verbroken relaties van niet-gehuwden niet meegerekend. Er bestaat daarom een reële kans dat de gehele test(-analyse) opnieuw gedaan moet worden in een nieuwe relatie als er opnieuw sprake is van kinderwens, terwijl wellicht al duidelijk was dat er (met de destijds uitgevoerde test) geen individueel dragerschap werd gevonden bij beide partners uit de eerste relatie (Janssens, 2016; Kirk, 2019). Hierbij moet worden aangetekend dat zowel testpanels kunnen veranderen (uitbreiden) als heranalyse tot nieuwe resultaten kan leiden, gezien steeds verbeterende technieken. Opnieuw testen dient daarom in een nieuwe relatie waarbij sprake is van kinderwens overwogen te worden.
- *Autonomie*: paren kunnen aangeven dat zij individuele uitslagen wensen (Henneman, 2002). Als nadeel van het rapporteren van parenuitslagen wordt wel genoemd dat mensen hiermee informatie wordt onthouden. Dit is niet het geval als duidelijk wordt gemaakt dat het paar object van de analyse vormt en als paren hier in toestemmen (Wald, 2003; Plantinga, 2019).
- *Recht op vernietiging van informatie in medisch dossier*: patiënten hebben recht om te verzoeken hun informatie in medisch dossier te laten vernietigen. Bij een paren-

uitslag zal dan uitslag in het dossier van de (ex) partner blijven staan. Dit punt is met name van belang bij gebleken dragerparen.

- *Het genereren van een parenuitslag is een nadeel als een individuele uitslag medisch juist wenselijk is:* bijvoorbeeld als mannen of vrouwen uit een hoogrisicogroep overwegen om een zaaddonor of eiceldonor te worden en hierbij met individuele uitslagen wordt gewerkt.
- *Mogelijke, blijvende ongerustheid over potentieel individueel dragerschap:* uit onderzoek van Miedzybrodzka (1995) blijkt meer ongerustheid bij mensen die het resultaat “geen dragerpaar” hebben ontvangen dan bij mensen die zelf een individueel testresultaat hebben ontvangen waarbij geen dragerschap werd aangetoond. Uit onderzoek van Livingstone (1994) blijkt die ongerustheid niet. Slechts 1,5 % van de mensen verzocht om een individueel resultaat (van CF dragerschapsscreening).

15 **Overwegingen**

Gezien het doel van PDO, het bieden van autonome reproductieve keuzes aan dragerparen, is het genereren van parenuitslagen, waar mogelijk, ethisch gezien het meest voor de hand liggend (zie het Normatieve Kader). De keuze voor het aanvragen van een individuele test bij eerst één partner en het sequentieel inzetten van een dragerschapstest bij de tweede partner, dan wel het parallel inzetten van een dragerschapstest bij beide partners waarbij onderscheid gemaakt kan worden tussen rapportage van beide individuele uitslagen of alleen parenuitslagen, is echter niet alleen afhankelijk van de ethische aspecten of van de afweging van bovengenoemde voor- en nadelen. Deze keuze, per groep, paar of individu, wordt ook beïnvloed door het aantal te testen ziekten/genen binnen een specifieke hoogrisicogroep, de omstandigheden (zoals tijdsdruk door zwangerschap en financiële overwegingen van het paar), de al bestaande (succesvolle) praktijk in sommige hoogrisicopopulaties, en de technische mogelijkheden. De keuze voor het genereren van alleen parenuitslagen laat onverlet dat de betrokkenen, als zij daarom vragen, een wettelijk recht hebben op het ontvangen van hun individuele ruwe (niet-geïnterpreteerde) data.

Het aantal te testen ziekten/genen:

Het rapporteren van individueel dragerschap is, in de context van een aanbod van een brede dragerschapstest naar tientallen tot honderden aandoeningen in een test van andere betekenis dan in de context van dragerschapstests voor enkele of individuele autosomaal recessieve aandoeningen. Omdat de dragerschapsfrequenties van de meeste aandoeningen binnen een brede preconceptie dragerschapstest per aandoening relatief (erg) laag zijn, zegt individueel dragerschap niet zo veel over het risico op het krijgen van een aangedaan kind. De kans dat een (nieuwe) partner drager is van zo’n aandoening, is op voorhand relatief klein. Voor paren waarvan beide partners behoren tot een hoogrisicogroep op basis van etnische en/of geografische afkomst, liggen die kansen op gezamenlijk dragerschap van dezelfde aandoening hoger.

Het is van belang om aanbevelingen te formuleren per hoogrisicogroep op grond waarvan besloten kan worden (alleen) een parenuitslag dan wel (ook) een individuele uitslag te genereren of, indien technisch haalbaar, de mogelijkheid hiertoe te bieden. In die gevallen zal de manier van analyseren in het laboratorium dus ook zodanig ingericht moeten zijn dat aan beide opties tegemoet gekomen kan worden.

Overwegingen in relatie tot de hoogrisicogroepen

Op dit moment worden er meestal individuele dragerschapstests (sequentieel of parallel) ingezet bij personen en paren uit hoogrisicogroepen op basis van etnische of geografische afkomst en wordt er ook informatie over individueel dragerschap teruggekoppeld.

5 Bij het inzetten van brede dragerschapstests voor consanguine paren is het genereren van parenuitslagen juist gebruikelijker en, bij een WES gebaseerde brede test, technisch de enige haalbare optie. Bij uitbreiding van bestaande tests in de betreffende laboratoria of bij het inrichten van nieuwe testen, is het advies onderstaande overwegingen te beschouwen en te streven, waar mogelijk, naar het implementeren van de genoemde aanbevelingen.

- **Hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst**

- *Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden: hoogrisicogroep hemoglobinopathieën.*

10

Bij het testen op dragerschap van hemoglobinopathie wordt in de regel niet gestart met DNA onderzoek, maar met een beoordeling van biochemische parameters. In deze groep wordt sequentieel testen geadviseerd (zie www.hbpinfo.com; Traeger-Synodinos, 2015; NHS, 2012).

15

Gestart wordt, in de regel, met het aanvragen van een eenvoudige Hb-typing en enkele biochemische parameters (zie module 2). Meestal wordt eerst de vrouw getest. Deze testen kunnen en worden al met (grote) regelmaat aangevraagd door zorgverleners, ook uit de 1^e lijn. Indien deze eerste screenende laboratorium bepalingen aanwijzingen geven voor dragerschap van sikkelcelziekte, alfa-thalassemie of bèta-thalassemie, kan in 2^e instantie de andere partner (meestal de man) worden getest op deze biochemische parameters. Alleen als bij beide partners aanwijzingen worden gezien voor dragerschap van deze aandoeningen, kan daarna worden overwogen om na een verwijzing voor PDO DNA onderzoek in te zetten, vooral als prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek wordt overwogen.

20

25

- *Paren met Ashkenazi-Joodse afkomst*

30

Binnen de Ashkenazi-Joodse gemeenschap is het in het orthodox-Joods Dor Yeshorim-programma gebruikelijk geweest om geen individuele testuitslagen te rapporteren. In dit programma werden dragerschapstests naar de ziekte van Tay Sachs sinds 1983 aangeboden aan adolescenten met een Ashkenazi-Joodse afkomst. Wanneer iemand een test doet, wordt het resultaat met behulp van een ID-nummer anoniem opgeslagen en potentiële koppels krijgen later alleen te horen of ze samen een dragerpaar zijn of niet (Ekstein, 2001).

35

Los van dit Dor Yeshorim programma zijn er door de jaren heen steeds meer aandoeningen toegevoegd aan de testpakketten voor de Ashkenazi-Joodse gemeenschap en is er daarnaast een verschuiving opgetreden naar het aanvragen van individuele testen en dus het geven van individuele uitslagen. Vele individuele dragerschapstests zijn internationaal (ook commercieel) beschikbaar.

40

Het genereren van enkel parenuitslagen verdient de voorkeur binnen deze doelgroep. Dit komt op dit moment echter niet overeen met de reeds ingerichte bestaande praktijk van beschikbare dragerschapstests voor deze doelgroep waarbij individuele testuitslagen worden terug gekoppeld en sequentieel testen mogelijk is. Te overwegen valt om zo mogelijk materiaal van beide partners tegelijk in te zetten om zo in elk geval de nadelen van het sequentieel testen te voorkomen.

45

- *Paren uit genetisch geïsoleerde gemeenschappen*

50

De dragerschapsfrequentie voor de (enkele) aandoeningen waar in deze gemeenschappen een verhoogde kans op bestaat, is gemiddeld relatief hoog.

- De pathogene varianten per aandoening waarop onderzocht moet worden, zijn voor alle groepsleden gelijk (foundermutaties). Als alle paren met kinderwens zich zouden laten testen en er geen financiële drempels hiertoe zouden bestaan, zou het parallel testen en geven van (alleen) parenuitslagen voldoen.
- 5 Echter, op dit moment is van deze situatie nog geen sprake, waardoor het desgewenst genereren van individuele uitslagen te verdedigen is, voor zowel het betreffende paar, als voor hun families.
- Als voorbeeld worden in Volendam op dit moment paren met kinderwens die zich melden op het kinderwens spreekuur voorgelicht over de kans op
- 10 individueel dragerschap van één of meer van de vaker in Volendam voorkomende aandoeningen. Paren krijgen de mogelijkheid aangeboden om parallel of sequentieel te testen. Circa 90-95% kiest hierbij uit kostenoverwegingen voor sequentieel testen (mondelingen communicatie van Dr. Inge Mathijssen, klinisch geneticus Amsterdam UMC), waarbij dan
- 15 rapportage van individuele uitslagen nodig is. Paren hebben aangegeven te willen weten of zij individueel drager zijn of niet, omdat zij hun kinderen hierover willen informeren met het oog op hun nageslacht. In Volendam worden de kosten voor de pre- en post-test counseling op één persoon gedeclareerd, de kosten voor de individuele testen worden op de geteste
- 20 persoon gedeclareerd.
- **Consanguine paren**
Zoals in module 1 werd beschreven, geldt voor consanguine paren een extra risico van 2 tot 3% ten opzichte van de algemene bevolkingsrisico van 2-3% op het krijgen van
- 25 een kind met een aangeboren, al dan niet erfelijke, aandoening en wordt dit hogere risico vooral veroorzaakt door de hogere kans om een dragerpaar te zijn van dezelfde zeldzame autosomaal recessieve aandoening(en). Het advies is om bij consanguine paren een brede dragerschapstest te overwegen om hiermee de kans te verhogen om een dragerpaar te identificeren van een zeldzame ernstige autosomaal recessieve
- 30 aandoening (zie module 2). De kerngroep van deze richtlijn is van mening dat bij het inzetten van brede dragerschapstests voor consanguine paren het parallel inzetten van een (brede) dragerschapstest bij beide partners de voorkeur verdient boven sequentieel testen en dat terugrapportage van enkel parenuitslagen daarbij eveneens de voorkeur heeft.
- 35
- Indien één van beide partners tot een hoogrisicogroep behoort*
Paren waarvan één van beide partners tot een hoogrisicogroep behoort op basis van oorspronkelijke etniciteit en/of geografische afkomst, hebben wel een hogere kans om een dragerpaar te zijn van die specifieke aandoeningen ten opzichte van andere paren met
- 40 kinderwens uit de algemene bevolking. Het advies is om dan eerst de partner te testen die behoort tot hoogrisicogroep. Indien dragerschap wordt aangetoond, wordt geadviseerd de tweede partner gericht te testen op aanwezigheid van dragerschap van die specifieke aandoening.
- 45
- Individuen*
Hoewel de richtlijn zich primair richt op *paren* uit een hoogrisicogroep met een mogelijke kinderwens, kan het ook gaan om het informeren en testen van *individen* (vaak vrouwen) als de partner (op dat moment) niet beschikbaar is of als gebruik is gemaakt van
- 50 donorsemen. Met name als bekend is of waarschijnlijk is dat de partner of de (anonieme) donor ook tot dezelfde hoogrisicogroep behoort. PDO aan individuen uit een hoogrisicogroep kunnen dan overwogen worden en zijn in dat geval medisch geïndiceerd. Voor vrouwelijke draagsters uit een hoogrisicogroep van wie de partner niet beschikbaar (of onbekend is) is prenatale diagnostiek tijdens een zwangerschap vaak wel een optie.

Conclusies op basis van overwegingen

- Het parallel testen van partners en geven van parenuitslagen verdient de voorkeur boven het sequentieel testen bij:
 - 5 ○ Het inzetten van brede preconceptie dragerschapstests naar enkele tientallen tot honderden autosomaal recessieve aandoeningen, zoals het geval is bij respectievelijk de tests de Ashkenazi-Joodse gemeenschap en voor consanguine paren. Het moet echter mogelijk blijven voor het individuele laboratorium om te beslissen desgewenst (ook) individuele uitslagen te rapporteren, als dit beter past in de nog bestaande werkwijze in het laboratorium, en/of de wensen van de specifieke doelgroep, of individuele paren en hun aanvragers.
 - 10 ○ Het inzetten van een dragerschapstest indien er sprake is van een zwangerschap.
- 15 • Het sequentieel testen op dragerschap en rapporteren van (ook) individuele uitslagen wordt geadviseerd bij:
 - Testen op dragerschap van hemoglobinopathieën middels Hb typering en biochemische parameters.
 - Individuen uit hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst van wie de partner op dat moment niet beschikbaar is en/of van wie de partner zich in eerste instantie niet wil laten testen.
 - 20 ○ Paren uit hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst die hier expliciet om vragen (zoals op grond van financiële overwegingen)
 - Individuen uit hoogrisicogroepen die overwegen sperma- of eiceldonor te worden (en bij wie in dat kader om individuele uitslagen gevraagd wordt).
 - 25

Aanbevelingen

Aanbevelingen voor hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst

- *Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden met verhoogde kans op hemoglobinopathieën:*

Pas bij voorkeur sequentieel testen toe volgens het stappenplan voor diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie (zie module 2). Vaak wordt eerst de vrouw getest. Testen van de tweede partner (vaak de man) wordt pas ingezet als bij de vrouw dragerschap wordt aangetoond (of vermoed) op basis van Hb typering en hematologische parameters. Er zullen individuele testuitslagen worden gerapporteerd van de geteste personen.

- *Paren van Ashkenazi-Joodse afkomst:*

Streef naar het parallel inzetten van de dragerschapstest bij beide partners en streef naar het genereren van een parenuitslag indien mogelijk.

- *Paren uit genetisch geïsoleerde gemeenschappen:*

Streef naar het parallel inzetten van de dragerschapstest bij beide partners en streef naar het genereren van een parenuitslag indien mogelijk.

Aanbevelingen voor hoogrisicogroep op basis van consanguiniteit

Streef naar het inzetten van een brede dragerschapstest en het genereren van een parenuitslag indien mogelijk. Bij een WES gebaseerde analyse is een alleen een parenuitslag technisch haalbaar.

- Test bij sequentieel testen de tweede partner van een paar alleen op dragerschap als bij de eerste partner van dit paar dragerschap wordt aangetoond. Test, indien haalbaar, de tweede partner alleen op dragerschap van die aandoening (het gen) waarvan de eerste partner een drager is gebleken.

Literatuur

- Archibald A.D., Wilfond B.S. (2011) Population Carrier Screening: Psychological Impact In: eLS. John Wiley & Sons,Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005641.pub2
- 5 Beard, C. A., Amor, D. J., Di Pietro, L., & Archibald, A. D. (2016). "I'm Healthy, It's Not Going To Be Me": Exploring experiences of carriers identified through a population reproductive genetic carrier screening panel in Australia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(8), 2052-2059.
- 10 Doherty, R. A., Bradley, L. A., & Haddow, J. E. (1996). Cost effectiveness of antenatal screening for cystic fibrosis. Couple screening would be easier for many centres. *BMJ: British Medical Journal*, 312(7035), 909.
- Dungan, J. (2018). Expanded carrier screening: what the reproductive endocrinologist needs to know. *Fertility and sterility*, 109(2), 183-189.
- 15 Edwards JG, Feldman G, Goldberg J (2015). 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. *Obstet Gynecol*; 125(3):653-62
- 20 Ekstein, J., & Katzenstein, H. (2001). 23. The Dor Yeshorim story: Community-based carrier screening for Tay-Sachs disease.
- Henneman, L., & Ten Kate, L. P. (2002). Preconceptional couple screening for cystic fibrosis carrier status: couples prefer full disclosure of test results. *Journal of medical genetics*, 39(5), e26-e26.
- 25 Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., Cornel, M. C., van El, C. G., Forzano, F., ... & Lakeman, P. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. *European Journal of Human Genetics*, 24(6), e1.
- Ioannou, L., McClaren, B. J., Massie, J., Lewis, S., Metcalfe, S. A., Forrest, L., & Delatycki, M. B. (2014). Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genetics in Medicine*, 16(3), 207.
- 30 Ioannou, L., Delatycki, M. B., Massie, J., Hodgson, J., & Lewis, S. (2015). "Suddenly having two positive people who are carriers is a whole new thing"-experiences of couples both identified as carriers of cystic fibrosis through a population-based carrier screening program in Australia. *Journal of genetic counseling*, 24(6), 987-1000.
- 35 Janssens, S., Chokoshvili, D., Vears, D. F., De Paepe, A., & Borry, P. (2017). Pre-and post-testing counseling considerations for the provision of expanded carrier screening: exploration of European geneticists' views. *BMC medical ethics*, 18(1), 46.
- Karimi, M., Jamalian, N., Yarmohammadi, H., Askarnejad, A., Afrasiabi, A., & Hashemi, A. (2007). Premarital screening for β -thalassaemia in Southern Iran: options for improving the programme. *Journal of Medical Screening*, 14(2), 62-66.
- 40 Kirk, E. P., Barlow-Stewart, K., Selvanathan, A., Josephi-Taylor, S., Worgan, L., Rajagopalan, S., ... & Elakis, G. (2019). Beyond the panel: preconception screening in consanguineous couples using the TruSight One "clinical exome". *Genetics in Medicine*, 21(3), 608.
- 45 KNOV (2010) Anemie in de verloskundige praktijk. Website: https://www.knov.nl/serve/file/knov.nl/knov_downloads/669/file/KNOV-Standaard%20Anemie%20in%20de%20verloskundige%20praktijk.pdf
- Lakeman, P., Plass, A. M. C., Henneman, L., Bezemer, P. D., Cornel, M. C., & Ten Kate, L. P. (2008). 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. *Genetics in Medicine*, 10(11), 820.
- 50

- Livingstone, J., Axton, R. A., Gilfillan, A., Mennie, M., Compton, M., Liston, W. A., ... & Brock, D. H. J. (1994). Antenatal screening for cystic fibrosis: a trial of the couple model. *BMJ*, 308(6942), 1459-1462.
- 5 Lynch, F. L., Himes, P., Gilmore, M. J., Morris, E. M., Schneider, J. L., Kauffman, T. L., ... & Davis, J. V. (2018). Time costs for genetic counseling in preconception carrier screening with genome sequencing. *Journal of genetic counseling*, 27(4), 823-833.
- Mathijssen IB, Holtkamp KCA, Ottenheim CPE, Van Eeten Nijman JMC, Lakeman P, Ottenhof W, Meijers-Heijboer H, Van Maarle MC, Henneman L. (2018) Preconception carrier screening for multiple diseases: Evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. *Eur J Hum Genet*;26: 166-175.
- 10 Maxwell, S., Brameld, K., Youngs, L., Geelhoed, E., & O'LEARY, P. (2010). Informing policy for the Australian context—Costs, outcomes and cost savings of prenatal carrier screening for cystic fibrosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 50(1), 51-59.
- 15 McClaren BJ, Metcalfe SA, Aitken M, et al. (2010). Uptake of carrier testing in families after cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Eur J Hum Genet*; 18(10): 1084–1089.
- Miedzybrodzka, Z. H., Hall, M. H., Mollison, J., Templeton, A., Russell, I. T., Dean, J. C., ... & Haites, N. E. (1995). Antenatal screening for carriers of cystic fibrosis: randomised trial of stepwise v couple screening. *BMJ*, 310(6976), 353-357.
- 20 NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme (2012). ISBN 13: 978-0-9565846-8-7. Website: sct.screening.nhs.uk
- Nijmeijer, S. C., Conijn, T., Lakeman, P., Henneman, L., Wijburg, F. A., & Haverman, L. (2019). Attitudes of the general population towards preconception expanded carrier screening for autosomal recessive disorders including inborn errors of metabolism. *Molecular genetics and metabolism*, 126(1), 14-22.
- 25 Ormond, K. E., Mills, P. L., Lester, L. A., & Ross, L. F. (2003, May). Effect of family history on disclosure patterns of cystic fibrosis carrier status. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 119, No. 1, pp. 70-77). New York: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- 30 Plantinga, M., Birnie, E., Schuurmans, J., Buitenhuis, A. H., Boersma, E., Lucassen, A. M., ... & Ranchor, A. V. (2019). Expanded carrier screening for autosomal recessive conditions in health care: Arguments for a couple-based approach and examination of couples' views. *Prenatal diagnosis*.
- 35 Poppelaars, F. A., Henneman, L., Adèr, H. J., Cornel, M. C., Hermens, R. P., van der Wal, G., & Leo, P. (2003). How should preconceptional cystic fibrosis carrier screening be provided? Opinions of potential providers and the target population. *Public Health Genomics*, 6(3), 157-165.
- Raz, A. E., & Vizner, Y. (2008). Carrier matching and collective socialization in community genetics: Dor Yeshorim and the reinforcement of stigma. *Social Science & Medicine*, 67(9), 1361-1369.
- 40 Rose, N. C. (2015). Expanded carrier screening: too much of a good thing? *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 936-937.
- Schneider, J. L., Goddard, K. A., Davis, J., Wilfond, B., Kauffman, T. L., Reiss, J. A., ... & McMullen, C. (2016). "Is it worth knowing?" Focus group participants' perceived utility of genomic preconception carrier screening. *Journal of genetic counseling*, 25(1), 135-145.
- 45 Ten Kate LP, Verheij JB, Wildhagen MF et al. (1996). Comparison of single-entry and double-entry two-step couple screening for cystic fibrosis carriers. *Hum Hered*. 1996; 46(1): 20-25.
- 50

Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM et al. (2015). EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet*; 23, 426–437.

VKGN Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen, 2019. Website: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/informereren_van_familieleden_bij_erfelijke_aandoeningen/startpagina_informereren_van_familieleden_bij_erfelijke_aandoeningen.html

Wald, N., George, L., Wald, N., & Mackenzie, I. (1993). Couple screening for cystic fibrosis. *The Lancet*, 342(8882), 1307-1308.

Wald, N. J., Morris, J. K., Rodeck, C. H., Haddow, J. E., & Palomaki, G. E. (2003). Cystic fibrosis: selecting the prenatal screening strategy of choice. *Prenatal diagnosis*, 23(6), 474-483.

Zlotogora, J., Grotto, I., Kaliner, E., & Gamzu, R. (2015). The Israeli national population program of genetic carrier screening for reproductive purposes. *Genetics in Medicine*, 18(2), 203.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹³	Regiehouder(s) ¹⁴	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ¹⁵	Frequentie van beoordeling op actualiteit ¹⁶	Wie houdt er toezicht op actualiteit ¹⁷	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ¹⁸
Individuele versus parenuitslag	VKGN	2020	2025	Elke 5 jaar	VKGN	Niet van toepassing

In een artikel van Burke, 2019 wordt uiteengezet dat een evidence-based onderbouwing vaak erg lastig is voor genetische geneeskunde onder meer gezien de snelle veranderingen in genpanels en tests en de lange periode nodig om evidence te verzamelen (bij voorspellend onderzoek). Een andere aanpak voor het schrijven van evidence-based richtlijnmodules is daarom om de CPAD-methode te volgen (Clinical practice advisory document) zoals beschreven in het artikel van Burke. Hierbij worden door professionals binnen de (genetische) zorg en onderzoekers thema's (technisch en op ELSI-gebied) geïdentificeerd die nader onderzoek of bespreking behoeven om tot richtlijnen te kunnen komen en wordt gewerkt met voorlopige documenten die in dit proces op basis van resultaten steeds verder kunnen worden aangevuld. Dit is ook de manier zoals binnen de klinische genetica in de Nederlands academische ziekenhuizen wordt gewerkt. De werkgroep adviseert deze methode als uitgangspunt te nemen bij een herziening of aanvulling van deze richtlijn.

¹³ Naam van de module

¹⁴ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

¹⁵ Maximaal na vijf jaar

¹⁶ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

¹⁷ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

¹⁸ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Burke, W., Clayton, E. W., Wolf, S. M., Berry, S. A., Evans, B. J., Evans, J. P., ... & McGuire, A. L. (2019). Improving recommendations for genomic medicine: building an evolutionary process from clinical practice advisory documents to guidelines. *Genetics in Medicine*, 1.

5

Bijlagen bij module 3

Evidencetabellen

10 Niet van toepassing.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Akkari, 2014	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Henneman, 2002	Niet de juiste uitkomstmaten gerapporteerd (voorkeur doelgroep is onderdeel van de vergelijking; overige uitkomstmaten uit de PICO niet gerapporteerd)
Ioannou, 2015	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Janssens, 2017	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Karimi, 2007	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Lakeman, 2008	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Lindheim, 2018	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Maxwell, 2009	Conference abstract; geen informatie over vergelijking tussen paren- en individuele uitslag.
Nijmeijer, 2019	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Ormond, 2003	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Plantinga, 2019	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Wald, 2003	Geen systematische review; focust op prenatale screening
Zlotogora, 2016	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Anderson, 2014	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Basile, 2011	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Clarke, 2018	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Cioana, 2011	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Feng, 2017	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Giambona, 2015	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Miller, 2010	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Poppelaars, 2003	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Robinson, 2017	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Tanner, 2014	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Tardif, 2018	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Theodoridou, 2012	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Vernooij-van Langen, 2013	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Grody, 2013	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Kauffman, 2017	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Kirk, 2016	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Korngiebel, 2016	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Lazarin, 2014	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Lebo, 2007	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag

Liyanage, 2013a	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Lianage, 2013b	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Peyser, 2018	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Poppelaars, 2003	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Raz, 2004	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag
Shraga, 2015	Voldoet niet aan PICO: Geen vergelijking parenuitslag

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: Wat is de impact (psychosociaal, juridisch, ethisch, maatschappelijk en financieel) van het terugkoppelen van individuele vs. parenuitslag bij paren uit een hoogrisicogroep die een uitslag van een dragerschapstest ontvangen?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 25-03-2019
Periode: > 1998	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1. exp Genetic Carrier Screening/or 'heterozygote detection'.ti,ab,kw. or ((preconception* or prenatal or carrier) adj3 (screen* or test* or counsel*)).ti,ab,kw. (20332)	154
1998 – maart 2019	2. ((disclos* or (couple* adj2 (result* or target*)) or (report* adj3 result*)) and (couple* or individual*)).ti,ab,kw. (20616)	
	3. 1 and 2 (127)	
	4. limit 3 to (english language and yr="1998-Current") (89)	
	5. (meta-analysis/or meta-analysis as topic/or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/or Editorial/or Letter/or (animals/not humans/)) (387187)	
	6. (exp clinical trial/or randomized controlled trial/or exp clinical trials as topic/or randomized controlled trials as topic/or Random Allocation/or Double-Blind Method/or Single-Blind Method/or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/or placebo*.tw.) not (animals/not humans/) (1841910)	
	7. 4 and 5 (3) [aantal systematische reviews]	
	8. 4 and 6 (9) [aantal RCT's]	
	9. 4 not (7 or 8) (78) [aantal overige studiedesigns]	
	= 89	

Embase (Elsevier)	<pre> ('preconception counseling'/exp OR 'heterozygote detection'/exp OR (((preconception* OR prenatal OR carrier) NEAR/3 (screen* OR test* OR counsel*)):ti,ab)) AND (disclos*:ab,ti OR ((couple* NEAR/2 (result* OR target*)):ab,ti) OR ((report* NEAR/3 result*):ab,ti)) AND (couple*:ab,ti OR individual*:ab,ti) AND [english]/lim AND [1998-2019]/py NOT 'conference abstract':it = 142 </pre>	
----------------------	---	--

Module 4: pre- en post-test counseling bij PDO

Uitgangsvraag

- 5 Wat zijn de minimale vereisten ten aanzien van de pre-test en post-test counseling voor preconceptie dragerschaponderzoek (PDO) voor paren uit een hoogrisicogroep inclusief (online) informatievoorziening?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10 1. Wat dient besproken te worden tijdens het verwijzersconsult met betrekking tot PDO?
2. Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling met betrekking tot PDO?
3. Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling met betrekking tot PDO?
- 15 4. Wat is de psychosociale impact van PDO?

Inleiding

20 Counseling rondom dragerschapstests (PDO) vindt tot nu toe voornamelijk plaats binnen de klinische genetica, na verwijzing voor erfelijkheidsadvisering. Het moet voor potentiële verwijzers dus duidelijk zijn hoe men mensen uit hoogrisicogroepen kan herkennen en verwijzen (zie Algemene Inleiding en module 1). Ook moet het voor potentiële verwijzers duidelijk zijn wat de minimale vereisten zijn die aan het verwijzersconsult worden gesteld m.b.t. informeren van mensen over PDO. Het verwijzersconsult is het gesprek dat de

25 zorgverlener voert voorafgaand aan een eventuele verwijzing voor PDO. Daarnaast moet bekend zijn wat na verwijzing gebeurt en wat de mogelijke impact kan zijn van het aantonen van dragerschap. Om aan dit laatste te kunnen voldoen, moeten verwijzers op de hoogte zijn van de minimale inhoud van pre- en post-test counseling rondom dragerschapstests (door de klinische genetica).

Bij hemoglobinoopathien zal de pre-test counseling en de individuele post-testcounseling meestal door de zorgverlener in de eerste lijn gebeuren volgens het stappenplan

30 “Diagnostiek naar dragerschap hemoglobinoopathie” (zie module 2) en vindt een verwijzing naar de klinisch geneticus voor DNA diagnostiek en genetische counseling pas plaats nadat bij de bepaling van de biochemische en hematologische parameters dragerschap van hemoglobinoopathie werd aangetoond, en een gesprek bij de klinisch geneticus voor het bespreken van reproductieve opties gewenst is. Deze pre- en post-test counseling hoeft niet

35 noodzakelijkerwijs alle onderdelen die in deze richtlijn genoemd worden te omvatten, zie de betreffende leidraad (bladzijde 111) voor dit onderwerp.

In de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL) staan aanbevelingen genoemd voor zorgverleners om risico's op erfelijke aandoeningen bij het nageslacht op basis van familieanamnese, sociale

40 en obstetrische anamnese, alsmede eigen medische voorgeschiedenis, te inventariseren (College Perinatale Zorg, 2018).

De PIL adviseert tenminste de aanwezigheid van de volgende risico's te inventariseren:

- Eerder kind met erfelijke aandoening/verstandelijke beperking;
- Zelf erfelijke aandoening en/of verstandelijke beperking;
- 45 - Aanwezigheid van erfelijke aandoeningen/verstandelijke beperking in familieanamnese;
- Consanguiniteit;
- Doodgeboorte in de voor- of familiegeschiedenis;
- Herhaalde miskramen in de voor- of familiegeschiedenis;
- Paren van wie bekend is dat beide partners drager zijn van dezelfde autosomaal recessieve
- 50 aandoening. Wanneer één van de aanstaande ouders drager is, hangt de kans op die bepaalde afwijking bij het kind af van de kans op dragerschap van een pathogene genvariant in hetzelfde betrokken gen van deze aandoening bij de andere partner.

- Groepen met een verhoogde kans op dragerschap van erfelijke aandoeningen op basis van afkomst of etniciteit.

5 Hoewel deze richtlijn enkel aanbevelingen beschrijft voor PDO bij hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst en/of consanguiniteit is het zinvol om bij kinderwens ook aandacht te besteden aan de andere hierboven genoemde risicofactoren en om tevens algemene preconceptieadviezen te geven, zoals stoppen met roken, stoppen met het gebruiken van alcohol, en het starten met slikken van foliumzuur voorafgaande aan de zwangerschap (zie ook www.zwangernu.nl).

10 Voor het inventariseren van deze risicofactoren kunt u het paar verzoeken om www.zwangerwijzer.nl in te vullen. De uitgebreide aanbevelingen per risicofactor, en andere (medische) risicofactoren, zijn na te lezen in de Preconceptie Indicatie Lijst (College Perinatale Zorg, 2018).

15 Zoeken en selecteren

Er werd geen *systematische* literatuuranalyse verricht omdat de minimale vereisten van de inhoud van het verwijzerconsult en de counselingsgesprekken een consensus-based aanpak behoeven en die sterk afhankelijk is van de Nederlandse praktijk en niet van de internationale literatuur. Wel werd de literatuur gescand op informatie die voor de module relevant is.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

25 Conclusies

Niet van toepassing.

Overwegingen

30 1) Wat dient besproken te worden tijdens het verwijzersconsult met betrekking tot PDO?

Het verwijzersconsult begint met het nagaan bij een paar met kinderwens of het tot een hoogrisicogroep behoort. Hoogrisicogroepen zijn in deze richtlijn gedefinieerd op basis van etnische of geografische afkomst en/of consanguiniteit (zie module 1).

35 Het gaat om:

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

45 Hoe kan een zorgverlener nagaan of een paar tot een hoogrisicogroep behoort?

Aan de hand van bovengenoemde opsomming en aan de hand van de de ZonMw folder "Wil je zwanger worden?", kan de zorgverlener bespreken en nagaan met het paar of zij tot een hoogrisicogroep behoren en welke. Ook kan aanvullend het stroomschema (bladzijde 72) als hulpmiddel dienen om te bespreken of het paar tot een hoogrisicogroep behoort.

50 Hierbij is het mogelijk dat een paar tot meerdere hoogrisicogroepen behoort. Een paar kan bijvoorbeeld van Mediterrane afkomst zijn en een consanguine relatie hebben.

Voorbeeldzinnen hoe u ter sprake kunt brengen dat u wilt nagaan of een paar tot een hoogrisicogroep behoort op basis van etnische en/of geografische afkomst, zijn:

- 5 *“Er zijn verschillende hoogrisicogroepen in de algemene bevolking in Nederland waarvoor geldt dat paren (individueën) uit deze groepen een hogere kans hebben om een drager/draagster of dragerpaar te zijn van een aantal specifieke ernstige erfelijke ziekten op basis van hun afkomst, zonder dat deze ziekten al eerder in de familie voorkwamen.”*

- 10 [U pakt de ZonMw folder “Wil je zwanger worden?” erbij en/of het stroomschema op bladzijde 72 en u benoemt de hoogrisicogroepen].

Daarna vraagt u: *“Kunt u aangeven of u denkt dat u of uw partner behoort tot één of meer van de hier genoemde hoogrisicogroepen behoort?”*

- 15 Voor het actief uitvragen van de etnische achtergrond, kunt u aanvullend ook gebruik maken van de “family of origin” kaart van de NHS.

- 20 Daarna vertelt u: *“Paren waarvoor geldt dat de man en vrouw familie zijn van elkaar (bijvoorbeeld neef en nicht) hebben een hogere kans om een dragerpaar te zijn van een (zeldzame) ernstige erfelijke ziekte, omdat zij gemeenschappelijke erfelijke eigenschappen hebben.”*

Dan vraagt u: *“Zijn u en uw partner (in de verte) familie van elkaar voor zover u dat weet?”*

- 25 *Hoe kan een zorgverlener nagaan bij een paar uit een hoogrisicogroep of er sprake is van kinderwens?*

Als reeds bekend is dat een paar tot een hoogrisicogroep behoort, dan is het advies te overwegen de vraag of er nog sprake is van kinderwens aan hen te stellen, indien de situatie zich hier toe leent.

- 30 Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de ZonMw folder “Wil je zwanger worden?” zie hiervoor ook de Algemene Inleiding.

- 35 Het doel van het verwijzersconsult is om paren uit hoogrisicogroepen te attenderen op de mogelijkheid, de achtergrond en de eventuele meerwaarde van PDO in hun situatie en om hen een geïnformeerde, autonome, beslissing te helpen nemen ten aanzien van het (al dan niet) laten verwijzen hiervoor. Een dergelijke beslissing is gebaseerd op kennis en houdt rekening met de normen en waarden van de betrokkenen. Men heeft het recht om geen (nadere) informatie over PDO te willen ontvangen, in zo’n geval zal uiteraard ook geen verwijzing volgen (zie Normatieve Kader “Recht op niet-weten”). Om paren in de
- 40 gelegenheid te stellen alle informatie te overwegen en samen te bespreken en op grond hiervan tot een autonoom en zo mogelijk gezamenlijk besluit over het vervolg te komen, dient voldoende tijd beschikbaar te zijn tussen het verwijzingsconsult, de pre-test counseling in een klinisch genetisch centrum en het daadwerkelijk testen (Castellani, 2010).

- 45 Actuele en betrouwbare informatie die de verwijzer kan gebruiken bij het consult is onder meer te vinden op de website huisartsengenetica.nl en artsengenetica.nl. Een algemene leidraad voor het verwijzersconsult, inclusief benodigde informatie, is te vinden als bijlage bij deze richtlijn (bladzijde 111: bijlage Leidraad verwijzersconsult, pre- en post-test counseling).

- 50 *Minimale vereisten verwijzersconsult:*

- Bespreek waarom men tot een specifieke hoogrisicogroep behoort.
- Attendeer op de mogelijkheid, de achtergrond en de voor- en nadelen van PDO.
- Bespreek de reproductieve opties voor dragerparen.

- Bespreek de kosten bij de verwijzing naar de klinische genetica (eigen risico)
- Verwijs indien gewenst, ook als slechts één van beide partners tot een hoogrisicogroep behoort.
- Verwijs zo mogelijk *vóórdat* sprake is van zwangerschap (preconceptioneel).
- 5 • Indien (toch) sprake is van zwangerschap: regel een spoedverwijzing.
- Bespreek waar men (online) meer informatie kan vinden (www.benikdrager.nl, www.zwangerwijzer.nl, www.thuisarts.nl, www.erfelijkheid.nl).
- Ga (kort) na of er nog andere risico's, bij het paar en in de familie(s) spelen die tot problemen in de zwangerschap of tot ziekte bij het nageslacht kunnen leiden
- 10 conform de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL).

Verwijzersconsult: bespreek waarom een paar tot een hoogrisicogroep behoort

- 15 De informatie per hoogrisicogroep zoals hieronder beschreven dient ook gegeven te worden als slechts één van beide partners uit een hoogrisicogroep komt. Zoals in de inleiding beschreven staat (zie Algemene Inleiding) zijn er ook situaties denkbaar waarop aan een individu onderstaande informatie wordt gegeven. Belangrijk is te benoemen dat *ook als er geen erfelijke ziekte in de familie* voorkomt, een paar met kinderwens toch een hogere kans
- 20 kan hebben op (gezamenlijk) dragerschap van ernstige erfelijke aandoeningen op basis van etnische of geografische afkomst en/of op basis van consanguiniteit. Ook hierbij moet weer rekening gehouden worden met het recht op niet-weten, mocht blijken dat bij aankarten van bovenstaande geen prijs gesteld wordt op nadere uitleg.

- 25 • *Hoogrisicogroep op basis van etnische of geografische afkomst:*
- *Paren uit endemische malariagebieden*
Mensen die zelf of wiens (voor-)ouders afkomstig zijn uit gebieden (zie module 1) waar in het verleden malaria epidemieën heersten hebben hogere kans om een drager(paar) te zijn van hemoglobinopathieën (dit zijn vormen van ernstige erfelijke bloedarmoede, zoals sikkelcelziekte, bèta-thalassemie en alfa-thalassemie). Het advies is om bij hen eerst in de 1e lijn een (bloed-)test te doen voor een eenvoudige Hb-typing en enkele
 - 30 biochemische parameters volgens het stappenplan "Diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie" (zie ook module 1) (sequentieel of parallel). Als bij beide partners aanwijzingen zijn voor dragerschap en er is een kinderwens (of al sprake van een zwangerschap), kan het paar of de zwangere verwezen worden voor voorlichting over hun reproductieve opties en het eventueel inzetten van gericht DNA-onderzoek als er een wens bestaat voor pre-implantatie genetische diagnostiek of (toekomstige) prenatale diagnostiek. Als sprake is van een zwangerschap en de biologische vader wil of kan niet getest worden, is (spoed-)verwijzing van de
 - 35 zwangere ook mogelijk. Bij de counseling zal worden besproken wat de reproductieve opties in deze situatie zijn.
 - *Paren afkomstig uit de Ashkenazi-Joodse gemeenschap:* deze paren hebben een hogere kans op dragerschap van een aantal (ernstige) autosomaal recessieve ziekten (zie module 1). Zij kunnen voor PDO en gericht DNA-onderzoek worden verwezen naar elke afdeling
 - 40 Klinische Genetica in Nederland.
 - 45
 - 50

- *Paren afkomstig uit genetisch geïsoleerde gemeenschappen:* deze paren hebben een hogere kans op dragerschap van een aantal specifieke (ernstige) autosomaal recessieve ziekten.
- 5 Paren afkomstig uit een genetisch geïsoleerde gemeenschap met een verhoogde kans op dragerschap van één of meerdere specifieke autosomaal recessieve aandoening(en) kunnen voor PDO worden
- 10 verwezen naar elke afdeling klinische genetica in Nederland. Paren uit Volendam (een van deze gemeenschappen) kunnen ook
- verwezen worden naar het kinderwensspreekuur aldaar.
- *Hoogrisicogroep op basis van consanguiniteit*
- Consanguine paren hebben naar schatting en gemiddeld een kans van 1 op 8 om dragerpaar te zijn van dezelfde (meestal zeldzame) autosomaal recessieve
- 15 aandoening (zie de Algemene Inleiding). De reden hiervoor is dat zij een gemeenschappelijke voorouder hebben. Consanguine paren met kinderwens
- kunnen worden verwezen naar elke afdeling Klinische Genetica in Nederland. Het advies is om bij deze paren een brede dragerschapstest (op honderden ziekten) te
- overwegen omdat met name het risico op zeer zeldzame aandoeningen verhoogd is.
- 20 In dat geval wordt bij beide partners tegelijk bloed afgenomen. De terugrapportage is als parenuitslag.

Verwijzersconsult: Attendeer op de mogelijkheid, de achtergrond en de voor- en nadelen van een PDO.

25 Paren met kinderwens uit hoogrisicogroepen komen in aanmerking voor PDO op basis van een medische indicatie. Omdat de meeste paren hierover onvoldoende geïnformeerd zijn, wordt aanbevolen hen hierover te informeren. Besproken dient te worden dat paren zich kunnen laten testen op (gezamenlijk) dragerschap van een aantal specifieke ernstige autosomaal recessieve aandoeningen die frequenter voorkomen in hun specifieke etnische of geografische hoogrisicogroep of op vele honderden aandoeningen tegelijk middels een brede dragerschapstest. Uitgelegd dient te worden dat er een verhoogde kans bestaat op (gezamenlijk) dragerschap voor paren uit hoogrisicogroepen, ook als deze aandoeningen nog niet eerder in de familie voorkwamen. Het doel van PDO is het aanbieden van autonome reproductieve keuzemogelijkheden voorafgaande aan een zwangerschap. Paren die hierover niet verder geïnformeerd willen worden, hoeven niet verwezen te worden (recht op niet-weten). Als men wel verwezen wil worden, regelt de verwijzer dit en zal verder op bovenstaande ingegaan worden bij de klinisch genetische pre-test counseling, waarna desgewenst tot testen kan worden overgegaan. De voor- en nadelen van het verrichten van een dragerschapstest worden verderop in deze module besproken bij deelvraag 4 over de psychosociale impact van PDO.

Verwijzersconsult: reproductieve opties

Om te voorkomen dat paren ongewenst in een ‘screeningsfui’ terecht komen, wordt onderstaande vast kort besproken bij het verwijzersconsult. Als paren niet voor deze opties zouden willen kiezen, is het belangrijk na te gaan of verwijzing desondanks zinvol is: Dragerparen hebben een verhoogd risico van 25% op het krijgen van een aangedaan kind met de desbetreffende aandoening in elke zwangerschap. Dragerparen die geconfronteerd worden met dit sterk verhoogde risico hebben verschillende reproductieve opties met betrekking tot hun kindwens. Zij kunnen afzien van het krijgen van (meer) ‘biologisch eigen’ kinderen met de betreffende partner; het risico accepteren; gebruik maken van eicel- of zaaddonatie van een donor die geen drager is voor deze aandoening, voorafgaand aan een zwangerschap gebruik maken van kunstmatige bevruchting (IVF/ICSI) en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) 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 kiezen van een andere partner (met wie geen gezamenlijk dragerschap bestaat).

10 *Verwijzersconsult: de kosten van PDO*

De ervaring leert dat patienten/paren die naar de klinische genetica verwezen worden zich vaak niet realiseren dat sprake is van een verwijzing naar een medisch specialist en verwachten dat gesprekken alleen niet tot declaratie leiden. Ook bestaat soms verwarring over de term 'erfelijkheidsonderzoek', waardoor men denkt dat het (gratis) wetenschappelijk onderzoek betreft. Daarom verdient het aanbeveling de kosten vooraf te bespreken (of te verwijzen naar de websites van de afdelingen Klinische Genetica waar dit toegelicht wordt). Paren die tot een hoogrisicogroep behoren, hebben een medische indicatie voor het laten verrichten van PDO. De reden is dat voor hen een hogere kans bestaat dan voor andere paren in de algemene bevolking om een dragerpaar te zijn op basis van etnische of geografische afkomst en/of op basis van consanguiniteit. Voor paren met een medische indicatie wordt PDO vergoed. Hieronder valt de pre-test counseling, de dragerschapstest(s) en de post-test counseling. Het eigen risico van de geteste persoon/personen wordt in de regel wel aangesproken. De meeste paren zullen (indien dit nog niet verbruikt is, in dat geval betreft het nog niet aangesproken deel hiervan) hun gehele eigen risico, dan wel het eigen risico van één van hen, hieraan kwijt zijn vanwege de relatief hoge kosten van dit soort DNA-onderzoek. Of het eigen risico van één of van beide partners wordt aangesproken, hangt af van de situatie. Indien het paar wil weten welke kosten in hun geval gemaakt gaan worden en de website van de afdeling hierover geen duidelijkheid geeft, kan men voorafgaand aan het bezoek of de verwijzing contact opnemen met de betreffende afdeling.

Een uitzondering hierop vormt het dragerschapsonderzoek naar hemoglobinopathieën, waarvan de eerste stap (het bepalen van enkele biochemische parameters (Hb typering) en hematologische parameters) in de eerste lijn kan plaatsvinden ([zie link](#)). Deze testen worden ook vergoed door de ziektekostenverzekering, maar zijn veel goedkoper.

Verwijzersconsult: verwijs indien gewenst

Paren uit hoogrisicogroepen die verwezen willen worden voor PDO, kunnen verwezen worden naar een afdeling Klinische Genetica in Nederland. Tijdens het pre-test consult aldaar zullen de specifieke kenmerken van de dragerschapstest(s) beschikbaar voor de specifieke hoogrisicogroep worden uitgelegd. Informatie over kansen om een dragerpaar te zijn en restrisico's (de kans dat ondanks een goede uitslag van de test een kind met een aandoening uit die test geboren wordt) komen tijdens de pre-test counseling aan bod, alsmede informatie over nevenbevindingen. Indien een paar een verhoogd risico heeft op (gezamenlijk) dragerschap van hemoglobinopathie, kan eerst in de eerste lijn de uitslag van de Hb-typering en laboratorium parameters worden afgewacht. Als er bij beide partners dragerschap van hemoglobinopathieën wordt aangetoond, of naar alle waarschijnlijkheid wordt vermoed, kan het paar in 2^e instantie worden verwezen voor DNA onderzoek naar een afdeling Klinische Genetica, zeker als het paar prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek overweegt bij een (toekomstige) kinderwens. Als een vrouw van een paar uit een hoogrisicogroep al zwanger is en een dragerschapsonderzoek toch gewenst is in de zwangerschap, is het advies het paar met spoed te verwijzen. Dit om nog tijdig een vorm

van prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) aan te kunnen bieden: het beëindigen van een zwangerschap van een aangedane foetus is namelijk wettelijk niet meer toegestaan na 24 weken zwangerschap.

- 5 *Verwijzersconsult: Ga (kort) na of er nog andere risico's, bij het paar en in de familie(s) spelen die tot problemen in de zwangerschap of tot ziekte bij het nageslacht kunnen leiden*
Naast het feit dat een paar tot een hoogrisicogroep behoort, kunnen er (andere) redenen zijn om preconceptioneel naar andere zorgverleners dan de klinisch geneticus te verwijzen en ook om eventuele bijkomende indicaties te vermelden op de verwijzing naar de klinische
10 genetica. Het kan bijvoorbeeld gaan om (erfelijke) aandoeningen in de familieanamnese, om, al dan niet erfelijke, aandoeningen bij één van de partners (epilepsie, diabetes e.d.), gebruik van potentieel teratogene medicatie of om complicaties in vorige zwangerschappen. Zie ook de aanbevelingen uit de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL).
Is dit het geval, bepaal dan naar welke zorgverlener(s), nog meer, verwezen moet worden.

15 **2) Wat dient besproken te worden tijdens de pre-test counseling met betrekking tot PDO?**

De pre-test counseling vindt in de regel plaats op een afdeling Klinische Genetica. Echter, bij
20 het inzetten van de eerste biochemische dragerschapstests naar hemoglobinoopathie dragerschap zal pre-test counseling in de meeste gevallen door huisarts of de verloskundige (of andere medisch specialist uit de 2^e of 3^e lijn) worden verricht, zie (link).

25 *Minimale vereisten ten aanzien van de pre-test counseling door klinisch geneticus met betrekking tot PDO*

- Informeer op niet-directieve wijze over de voor de betreffende hoogrisicogroep beschikbare preconceptie dragerschapstest.
- Houd rekening met normen en waarden van betrokkenen en faciliteer bij het nemen van een geïnformeerde autonome keuze.
- 30 • Geef gebalanceerde informatie over de aandoeningen in de test, de restkans op dragerschap bij een negatieve uitslag en de kans op nevenbevindingen.
- Geef informatie over de kans een dragerpaar te zijn.
- Ga na of er inmiddels sprake is van een zwangerschap.
- Bespreek de reproductieve opties voor dragerparen (zie verwijzersconsult).
- 35 • Bespreek de voor- en nadelen van sequentieel testen versus parallel testen, indien van toepassing (zie module 3).
- Bespreek welke kosten (eventueel) zijn verbonden aan de test en de counseling
- Verstrek voorafgaand aan en/of na de counseling informatie over audiovisueel voorlichtingsmateriaal, brochures en websites.

40 *Pre-test counselen op niet-directieve wijze*

Uit een interviewstudie onder klinisch genetici in verschillende Europese landen blijkt dat genetische counselors die paren, na een verwijzing, pre-test counselen neutrale informatie, een niet-directief aanbod en geïnformeerde keuzes belangrijk vinden. Zij benadrukken ook
45 het belang van informatie over de beperkingen van dragerschapsonderzoek, waaronder ook het feit dat niet altijd alle dragers/dragerparen worden opgespoord (restrisico's, zie boven) of dat er pathogene genvarianten kunnen worden gevonden waarvan de klinische betekenis onduidelijk is (tot welk klinisch beeld deze varianten leiden, bijvoorbeeld m.b.t. ernst of leeftijd van ontstaan van de klachten). Audiovisueel voorlichtingsmateriaal, brochures en
50 websites kunnen een aanvulling op de pre-test counseling zijn, voorafgaand hieraan en na afloop. Er werden zorgen geuit over de geïnformeerde besluitvorming bij een aanzienlijke uitbreiding van het aantal aandoeningen waarop gescreend wordt (Janssens, 2017).

Faciliteer het nemen van een autonome reproductieve beslissing

Het doel van PDO moet altijd centraal staan in de counseling, namelijk het bieden van geïnformeerde reproductieve keuzes door dragerparen te identificeren die een verhoogd risico hebben van 1 op 4 (25%), in elke zwangerschap, om een kind te krijgen met een autosomaal recessieve aandoening. De autonome keuze staat voorop (zie het Normatieve Kader). Daarom moet er aandacht zijn voor een goede balans in de hoeveelheid informatie die verstrekt wordt tijdens de counseling: adequate informatie is onder meer van belang om mogelijk negatieve psychologische effecten, zoals angst, te verminderen (Metcalf, 2018). Aan de andere kant kan een teveel aan informatie het doel van de screening juist ondermijnen en angst vergroten (zie deelvraag 4 over de psychosociale impact van PDO). Onder meer om tegemoet te komen aan individuele wensen, is het daarnaast noodzakelijk dat er passende schriftelijke of digitale informatie beschikbaar is.

Informatie over de aandoeningen in de test

Beknpte informatie over de aard van de aandoeningen waarop getest wordt is daarbij eveneens van belang. De achtergrond van de ernst en aard van de aandoeningen kan per aandoening worden uitgelegd, maar bij de brede dragerschapstests, zal in meer algemene termen uitgelegd moeten worden om welk “soort” aandoeningen het gaat, waarbij de inclusiecriteria voor de aandoeningen uit de test uitgelegd moeten worden. Daarnaast zal worden besproken dat de preconceptie dragerschapstests gericht zijn op onderzoek naar dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen. Uitgelegd moet worden dat ieder mens, zonder het te weten, drager is van één of meerdere autosomaal recessieve aandoeningen en zonder dat deze ziekten eerder in de familie voorkomen.

Informatie over testeigenschappen van de test

Beperkingen van een test moeten worden uitgelegd, zoals fout-positieve uitslag of fout-negatieve uitslag (restrisico wanneer geen dragerschap wordt aangetoond) (Henneman, 2016). Ook moet aandacht zijn voor de per test variërende kans op nevenbevindingen en de betekenis hiervan (zie module 2). Met name bij het inzetten van brede dragerschapstests, zoals het advies is bij consanguine paren, bestaat de mogelijkheid geïnformeerd te worden over nevenbevindingen, zoals gezamenlijk dragerschap van mildere en/of later in het leven optredende autosomaal recessieve aandoeningen. Voor sommige van deze mildere aandoeningen geldt dan ook dat een verzoek tot prenatale diagnostiek en/of PGD heel ongebruikelijk is of niet zal worden gehonoreerd. Het advies is om dit te bespreken tijdens de pre-test counseling en de paren van tevoren de mogelijkheid te bieden om niet geïnformeerd te willen worden over een gezamenlijk dragerschap van dergelijke aandoeningen (Gezondheidsraad, 2014; Ploem, 2014). Wensen dienen duidelijk genoteerd te worden in de status van het paar. Ook dient vooraf kenbaar gemaakt te worden wat de verwachte uitslagtermijn is van de test. Besproken moet worden dat bij afwezigheid van (gezamenlijk) dragerschap als testresultaat, er geen garantie is op het krijgen van een gezond kind.

Kansen op dragerschap

De kans op (gezamenlijk) dragerschap is per hoogrisicogroep verschillend. In algemene zin dient aan paren uit een hoogrisicogroep op basis van etnische en/of geografische afkomst uitgelegd te worden dat de kans op dragerschap van de voor die hoogrisicogroep gespecificeerde aandoeningen hoger is dan voor paren uit de algemene bevolking. Om die reden is er een medische indicatie voor PDO. Het verdient aanbevelingen om de kans op (gezamenlijk) dragerschap per individueel paar voor te bereiden op basis van de beschikbare gegevens over dragerschapfrequenties.

Hoogrisicogroep op basis van etnische of geografische afkomst

- In algemene termen kan gezegd worden dat personen afkomstig uit endemische malaria gebieden een sterk verhoogde kans hebben op dragerschap van sikkelcelziekte en thalassemie in de orde van grootte tussen 1 op 15 en 1 op 7.
- Personen uit de Ashkenazi-Joodse bevolking hebben een kans van 1 op 23 op dragerschap van CF en een kans van 1 op 15 op dragerschap van de ziekte van Gaucher. De dragerschapsfrequenties van de andere genoemde aandoeningen in deze hoogrisicogroep liggen lager.
- Personen uit Volendam hebben een kans op dragerschap van één van de vijf geteste aandoeningen van 1 op 3.

Hoogrisicogroep op basis van consanguiniteit

- De kans om een dragerpaar te zijn van een autosomaal recessieve aandoening wordt voor consanguine paren ingeschat als 8% (zie module 1). Vooraf is niet goed te voorspellen om welke aandoening het gaat. Consanguine paren hebben ook een hogere kans om een dragerpaar te zijn van meer dan één autosomaal recessieve aandoeningen.

Betekenis van (gezamenlijk) dragerschap

- Uitgelegd moet worden dat alle mensen drager zijn van circa 20 milde tot ernstige autosomaal recessieve aandoeningen. Dragerschap op zichzelf heeft zelden invloed op de eigen gezondheid. Draggers van alfa-thalassemie of bèta-thalassemie kunnen hierdoor wel last hebben van een lichte bloedarmoede. Voorafgaande aan het inzetten van een preconceptie dragerschapstest dient uitgelegd te worden dat alleen dragerparen een sterk verhoogd risico hebben van 1 op 4 (25%) in elke zwangerschap op het krijgen van een kind met de desbetreffende aandoening. Hierbij dient expliciet benoemd te worden dat er in veruit de meeste gevallen alleen sprake is van een dragerpaar als de man en vrouw beiden drager zijn van een pathogene genvariant in hetzelfde gen (behorende bij dezelfde aandoening). Let hierbij op als het gaat om de hemoglobinopathiën: want zowel dragerschap van sikkelcelziekte als dragerschap van bèta-thalassemie wordt veroorzaakt door een pathogene genvariant in het HBB gen. Als de ene partner drager is van sikkelcelziekte en de andere partner drager is van bèta-thalassemie, geeft dit wel 25% kans op het krijgen van een kind met een ernstige vorm van hemoglobinopathie (gelijkend op sikkelcelziekte). Dit omdat uit onderzoek is gebleken dat dragerschap van de ene aandoening bij de man en van de andere aandoening bij de vrouw, door paren soms werd ingeschat als een verhoogd risico op een kind met een erfelijke aandoening (Mathijssen, 2018). Met dragerparen zullen de beschikbare reproductieve opties worden besproken (zie verwijzersconsult).

Besprek de voor- en nadelen van sequentieel testen versus parallel testen, indien van toepassing

- Het doel van het aanbieden van preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) is het vergroten van de autonome reproductieve keuzes (Henneman, 2016). Voor autosomaal recessieve aandoeningen geldt dat hiervoor de combinatie van de uitslag van beide partners relevant is. Alleen als *beide* partners drager zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening, hebben zij een verhoogd risico van 1 op 4 (25%) in elke zwangerschap dat hun kind de ziekte erft waar ze samen drager van zijn. Het inzetten van een parallelle test en rapporteren van een parenuitslag, indien dit haalbaar en/of mogelijk is, sluit het beste aan bij het doel van PDO om dragerparen te identificeren en hen te informeren over hun reproductieve opties. Echter, per hoogrisicogroep is er een reeds bestaande praktijk van PDO waarop het advies te streven naar een parenuitslag (nog) niet goed aansluit.

Besproken dient te worden, zeker bij het inzetten van een brede dragerschapstest, dan het parallel inzetten van de test bij beide partners de voorkeur verdient. Echter, als paren uit hoogrisicogroepen op basis van etnische of geografische afkomst voor een stapsgewijze benadering kiezen en de voorkeur geven aan sequentieel testen, dienen de voor- en nadelen van deze keuze besproken te worden en kan deze keus gerespecteerd worden (zie aanbevelingen in module 3).

Bespreek welke kosten zijn (eventueel) verbonden aan de test en de counseling (zie ook bij verwijzersconsult, bladzijde 95 t/m bladzijde 100).

Voor paren (individueel) uit hoogrisicogroepen bestaat een medische indicatie voor PDO. Dit betekent dat de pre-test counseling, de dragerschapstest zelf en de posttest counseling worden vergoed door de ziektekostenverzekering. Het bedrag van het eigen risico is wel voor eigen rekening, net als bij elke verwijzing voor medisch specialistische zorg. De counseling wordt veelal op de verzekering van slechts één van beide partners gedeclareerd. Afhankelijk van de gekozen dragerschapstest vindt de declaratie van de test/het DNA onderzoek op beide partners of op één partner plaats. Het verdient aanbeveling de situatie die van toepassing is op te vragen bij het betreffende laboratorium voorafgaande aan de pre-test counseling. Zoals besproken kan hemoglobinoopathie dragerschap worden onderzocht door in eerste instantie een Hb typering en enkele biochemische parameters aan te vragen. Bij een negatieve uitslag zijn deze testen veel goedkoper dan DNA onderzoek en worden ook vergoed door de ziektekostenverzekering (behoudens het bedrag van het eigen risico). Bij een afwijkende uitslag volgt bevestiging op DNA niveau.

Verstrek voorafgaand aan en/of na de counseling informatie over audiovisueel voorlichtingsmateriaal, brochures en websites

Audiovisueel voorlichtingsmateriaal, brochures en websites kunnen gebruikt worden ter voorbereiding van of in aanvulling op deze gedetailleerde pre-test counseling.

- Zie voor aanvullende informatie: (www.benikdrager.nl, www.zwangerwijzer.nl, www.thuisarts.nl, www.erfelijkheid.nl).

3) Wat dient besproken te worden tijdens de post-test counseling met betrekking tot PDO?

Het doel van de post-test counseling is om de uitslag van de dragerschapstest met het paar/de patiënt te bespreken. Veelal vindt dit plaats via een telefonisch consult of webconsult, welke, indien gewenst kan worden aangevuld met een vervolgspraak op de polikliniek van een afdeling Klinische Genetica. In deze post-test counseling worden de uitkomst van de test(s) besproken en de klinische en overige implicaties daarvan voor de eigen gezondheid en de kindervens. Tevens worden de restrisico's op een (gezamenlijk) dragerschap benoemd, als dit van toepassing is, en eventueel (indien mogelijk en gewenst) wordt vervolgbeleid besproken. Van de genetische counseling wordt een duidelijk schriftelijk rapport (eindbrief) opgesteld, gericht aan het paar met een kopie aan diens verwijzer en in elk geval (ook) aan de huisarts.

Dragerparen wordt opnieuw verteld dat zij een kans hebben van 25% op het krijgen van een aangedaan kind in elke zwangerschap en zij worden uitgenodigd om opnieuw de beschikbare reproductieve opties te bespreken, indien gewenst. Individuele dragers of mensen bij wie geen dragerschap is aangetoond, mogen ook een vervolgspraak plannen indien gewenst. Dit wordt vastgelegd in een samenvattende brief, naar het paar/de patiënt en naar de verwijzer.

Minimale vereisten ten aanzien van de post-test counseling met betrekking tot PDO

- Bespreek de uitslag van de dragerschapstest met betrokkene(n).
- Bespreek de klinische en overige implicaties van de uitslag.
- Bespreek de (rest)risico's en het eventuele vervolgbeleid.
- Bespreek bij dragerparen opnieuw beschikbare en gewenste reproductieve opties.
- Verwijs zo nodig naar een psychosociaal medewerker.
- Bespreek consequenties van de uitslag voor verwanten en bespreek het nut van cascade testen.
- Leg dit vast in een samenvattende brief naar betrokkenen en naar de verwijzer/huisarts.

Bespreek de uitslag van de dragerschapstest

De feitelijke uitslag van de dragerschapstest is mede afhankelijk van de gekozen teststrategie (zie module 3). In onderstaande tekst wordt met “dragerschap” bedoeld dat er een (waarschijnlijk) pathogene genvariant (klasse 4 of 5) is aangetoond in één (of meer) van de onderzochte genen uit de preconceptie dragerschapstest.

Welke uitslagen zijn mogelijk?

• Bij sequentieel testen:

- Bij de eerste geteste partner is geen dragerschap aangetoond. Het paar heeft geen verhoogde kans meer om een dragerpaar te zijn. De tweede partner van dit paar hoeft niet meer te worden getest.
- Bij de eerste geteste partner is wel dragerschap aangetoond. Er bestaat een indicatie om de 2^e partner te testen op de betreffende aandoening.
 - Als bij de 2^e partner geen dragerschap wordt aangetoond, is het paar geen dragerpaar.
 - Als bij de 2^e partner wel dragerschap wordt aangetoond, is het paar een dragerpaar.

• Bij parallel testen waarbij individuele uitslagen worden gegeven:

- Bij geen van beide partners is dragerschap aangetoond. Er is geen sprake van een dragerpaar.
- Bij één van beide partners is dragerschap aangetoond, of bij beide partners is dragerschap aangetoond maar van verschillende aandoeningen. Er is geen sprake van een dragerpaar.
- Bij beide partners is dragerschap aangetoond van dezelfde aandoening. Er is sprake van een dragerpaar.

• Bij parallel testen waarbij een parenuitslag wordt gegeven:

- Bij het paar is geen gezamenlijk dragerschap aangetoond bij beide partners van dezelfde aandoening. Er is geen sprake van een dragerpaar.
- Bij het paar is wel een gezamenlijk dragerschap aangetoond bij beide partners van dezelfde aandoening. Er is wel sprake van een dragerpaar.

Wanneer wordt welke uitslag besproken?

- Indien er gekozen is voor sequentieel testen, zal de uitslag van de individuele dragerschapstest eerst worden besproken met de eerste geteste persoon. Afhankelijk van de uitslag zal worden aangegeven of er een indicatie bestaat voor het testen van de andere partner van dit paar. Afhankelijk van de ernst van de aandoening en de geschatte kans op dragerschap bij de partner, kan het paar ervoor kiezen om een dragerschapstest in te zetten bij de 2^e partner of hier vanaf te zien.
- Indien er gekozen is voor parallel testen, zullen de uitslagen van de beide individuele dragerschapstests tegelijk besproken worden.

- Indien gekozen is voor het genereren van een parenuitslag zal deze uitslag (over het paar) met het paar besproken worden. Het paar wordt niet geïnformeerd over eventuele aanwezige individuele dragerschapen.

5 *Bespreek de klinische en overige implicaties van de uitslag en de restrisico's*

De klinische en overige implicaties en restrisico's zijn mede afhankelijk van de gekozen strategie, de specifieke test (testmethode en de specifieke testeigenschappen).

Hieronder een algemeen overzicht:

- 10 • *Geen dragerschap:* indien geen dragerschap werd aangetoond (bij individuele uitslagen) dient het restrisico op dragerschap (of een dragerpaar te zijn) te worden besproken. Dit is afhankelijk van of één persoon eerst is getest of beide partners tegelijk zijn getest.
- 15 • *Dragerschap bij één van beide partners:* indien bij één van beide partners dragerschap is aangetoond en bij de andere partner niet, dient het restrisico om toch een dragerpaar te zijn te worden besproken.
Dragerschap heeft in de regel bij de overgrote meerderheid van de aandoeningen geen consequenties voor de gezondheid van de drager zelf. Indien het dragerschap wel consequenties kan hebben voor de gezondheid van de drager, dient dit uiteraard te worden besproken. Voorbeeld: dragers van alfa- of bèta-thalassemie kunnen hierdoor een lichte bloedarmoede hebben die niet wordt veroorzaakt door ijzergebrek. Bij bloedarmoede door dragerschap van alfa- of bèta-thalassemie heeft
20 ijzersuppletie geen zin (tenzij er ook een ijzergebrek is) en wordt behandeling met foliumzuursuppletie geadviseerd). In uitzonderlijke gevallen kan dragerschap van een pathogene genvariant een variabel klinisch beeld geven waarbij er eventueel
25 ook sprake kan zijn van een dominante uiting van ziekte.
- 30 • *Dragerschap bij beide partners van dezelfde aandoening:* indien bij beide partners dragerschap is aangetoond van dezelfde aandoening, dient besproken te worden dat het paar een dragerpaar is met een verhoogd risico van 1 op 4 (25%) op die betreffende aandoening in elke zwangerschap. Als er meerdere aandoeningen in de test zaten, dient besproken te worden wat het restrisico is om alsnog een dragerpaar te zijn van de andere aandoeningen. Indien er een test is gebruikt waarbij een parenuitslag is gegenereerd, dient apart (nogmaals) besproken te worden dat er niet gekeken is naar individuele dragerschapen. Met dragerparen worden die reproductieve opties nogmaals besproken.
- 35 • *Nevenbevinding:* dit zijn bevindingen die bij toeval worden gedaan en die los staan van de hulpvraag of de klachten waarmee de patiënt bij de dokter kwam en op grond waarvan de dokter tot diagnostisch onderzoek besloot (ook genaamd "bijvangst" of "incidental finding") (Gezondheidsraad, 2014). In het kader van PDO worden hiermee (waarschijnlijk) pathogene DNA varianten bedoeld in één van de
40 onderzochte genen waar de dragerschapstest niet direct op gericht was, maar die niet afgeschermd konden worden bij de analyse en die wel medische relevantie hebben of kunnen hebben voor de geteste persoon of haar/zijn nageslacht of overige familie. Indien een nevenbeving wordt gevonden, dienen de implicaties voor de patiënt en/of zijn familie en/of kinderen te worden besproken met de drager van de nevenbevinding, tenzij vooraf is aangegeven dat men hierover niet geïnformeerd
45 wil worden.

Wat dient besproken te worden met dragerparen?

- 50 Men spreekt over een dragerpaar als beide partners drager zijn van een (waarschijnlijk) pathogene genvariant in hetzelfde gen en/of van dezelfde aandoening. Dragerparen hebben een kans van 1 op 4 (25%) op het krijgen van een aangedaan kind in elke zwangerschap. Daarnaast bestaat er een kans van 50% (1 op 2) dat een kind enkel een

(gezonde) drager is en een kans van 25% (1 op 4) dat een kind geen drager is van de betreffende aandoening.

Indien een dragerpaar wordt aangetoond, wordt besproken wat dit betekent voor het toekomstig nageslacht van dit paar:

- 5
 - Kenmerken van de betreffende ziekte/variabiliteit ziektebeeld/richtlijnen/medisch (sub)specialisten naar wie desgewenst verwezen kan worden voor verdere bespreking van het ziektebeeld.
 - Betekenis van de gevonden genetische varianten (klasse/beschreven fenotype(n)), onzekerheden hierbij.
- 10
 - Herhalingskans (1 op 4 in elke zwangerschap), reproductieve risico's en opties. Bespreek bij dragerparen opnieuw beschikbare en gewenste reproductieve opties. Bij dragerparen voor haemoglobinopathie: bespreek dat de diagnose sikkelcelziekte/thalassemie ook d.m.v. de hieprikscreening bij het kind gesteld kan worden.

15

Dragerparen hebben verschillende reproductieve opties met betrekking tot hun kinderwens: Zij kunnen:

- Afzien van het krijgen van (meer) 'biologisch eigen' kinderen met de betreffende partner;
- 20
 - Het risico accepteren;
 - Gebruik maken van eicel- of zaaddonatie van een donor die geen drager is voor deze aandoening;
 - Voorafgaand aan een zwangerschap gebruik maken van kunstmatige bevruchting (IVF/ICSI) en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) ten behoeve van
- 25
 - embryoselectie;
 - 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 of zich voorbereiden op de komst van een kind met de betreffende
- 30
 - aandoening;
 - Tijdens de zwangerschap gebruik maken van niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) (voor de meeste autosomaal recessieve aandoeningen is dit (nog) niet mogelijk).
 - Adoptie overwegen.
- 35
 - In sommige culturen is het niet ongebruikelijk om een andere partner te kiezen (met wie geen gezamenlijk dragerschap bestaat).

40

Ook wordt hulp van een psychosociaal medewerker genetica aangeboden (voor zover nog niet al betrokken) (Castellani, 2010; Edwards, 2015). De ervaring leert dat deze besluitvorming vaak een dynamisch proces is en dat de uitkomst (bijvoorbeeld wel/geen wens voor PGD) kan wisselen in de tijd (Hershberger, 2012).

45

Los van de consequenties voor het toekomstige nageslacht, dient besproken te worden welke consequenties er zijn voor reeds bestaande kinderen van het paar (in termen van kansen op dragerschap of kans om ook nog aangedaan te zijn) en consequenties voor overige familieleden.

Wat dient besproken te worden met individuele dragers?

50

- Dragerschap heeft in de regel bij de overgrote meerderheid van de aandoeningen geen consequenties voor de gezondheid van de drager zelf.
- Indien het dragerschap wel consequenties kan hebben voor de gezondheid van de drager, dient dit uiteraard te worden besproken.

- Consequenties voor verwanten dienen besproken te worden.

Bespreek consequenties van de uitslag voor verwanten (met kindervens) en bespreek het eventuele nut van cascade testen of van PDO voor deze verwanten

- 5 • Indien dragerschap wordt aangetoond, geldt dat er een sterk verhoogde kans bestaat op dragerschap voor familieleden. Eerstegraads familieleden (ouders, broers/zussen en kinderen) hebben ieder een kans van 50% (1 op 2) om ook een drager te zijn. Voor andere familieleden is de kans afhankelijk van de verwantschapsgraad tot de drager. Het advies is om dragers te informeren over dit
10 bestaande verhoogde risico op dragerschap voor familieleden. Omdat familieleden (en hun partners) vaak tot dezelfde hoogrisicogroep behoren, wordt in dat geval ook PDO bij hen geadviseerd. De drager wordt gevraagd deze informatie te delen met zijn familieleden. Een door de klinisch geneticus geschreven familiebrief kan hierbij ondersteuning bieden. Ook familieleden (met partners) kunnen een test doen
15 waarbij alleen een parenuitslag gegenereerd wordt.
- Indien bij een paar dragerschap wordt aangetoond van een relatief milde autosomaal recessieve aandoening, of van een aandoening die zich niet te allen tijde op de jonge kinderleeftijd openbaart, dan dient rekening gehouden te worden met het feit dat eerder geboren kinderen niet alleen drager kunnen zijn, maar zelfs nog
20 kunnen zijn aangedaan.
- Bij de hoogrisicogroep op basis van consanguiniteit wordt geadviseerd een brede dragerschapstest in te zetten. Ook hierbij geldt dat familieleden van de drager een sterk verhoogde kans hebben om ook een drager te zijn. Voor dragers van hele zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen geldt echter dat de kans dat
25 partners ook een drager zijn op voorhand laag is (tenzij er opnieuw sprake is van consanguiniteit). Het adviseren van dragerschapsonderzoek bij familieleden is daarom niet altijd van nut en dient afgewogen te worden op grond van onder meer bovenstaande punten. Verwijzing voor PDO bij eveneens in consanguine relaties levende verwanten met kindervens wordt aanbevolen.
- 30 • Indien geen dragerschap wordt aangetoond, sluit dit dragerschap bij verwanten (ouders en broers/zussen) niet uit. Omdat familieleden (en hun partners) vaak tot dezelfde hoogrisicogroep behoren, wordt verwijzing voor PDO bij hen geadviseerd, zie boven.

35

4) Wat is de psychosociale impact van PDO?

- De psychosociale impact van dragerschapsonderzoek is al sinds de zeventiger jaren onderzocht, met name bij screening op één of enkele aandoeningen (smalle tests). De
40 wetenschap dat men behoort tot een hoogrisicogroep en het (ervaren) risico op dragerschap kan een negatief effect hebben op het psychisch welbevinden, zoals zorgen voorafgaande een dragerschapstest of tijdens het wachten op de uitslag.

- 45 Terugkoppeling van een afwijkende uitslag (dragerschap) kan leiden tot een beperkte mate van, en meestal kortdurend, verminderd psychisch welbevinden (Iannou, 2013). Hoe meer aandoeningen in de test zitten, hoe vaker dit zal voorkomen bij terugkoppelen van individueel dragerschap, aangezien er in dat geval vaker dragerschap wordt aangetoond. Actieve coping en uitgebreide pre-test counseling werken stressverminderend (Archibald, 2011). De impact van een afwijkende uitslag hangt ook af van de bekendheid met de ziekten
50 en met dragerschap. In gemeenschappen met een hoge dragerschapsfrequentie waar men meer bekend is met dragerschapsonderzoek zal een dergelijke uitslag minder als een verrassing komen. Tijdens de zwangerschap is de impact groter, zeker als gewacht moet

worden op de uitslag van de partner (Archibald, 2011). Terugkoppelen van negatieve (geen dragerschap) uitslagen kan leiden tot valse geruststelling (Iannou, 2013).

5 Soms geven dragers aan zich minder gezond te voelen door het dragerschap, hoewel dit niet in alle studies gevonden wordt (Iannou, 2013; Archibald, 2011). In een review van studies naar populatiescreening op CF is verder aangetoond dat 83–97% 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 of spijt hadden (Iannou, 2013).

10 Omdat sommige autosomaal recessieve ziekten meer voorkomen bij bepaalde hoogrisicogroepen op basis van etnische of geografische afkomst, kunnen leden van deze groepen zich mogelijk gestigmatiseerd voelen als dragerschapsonderzoek zich specifiek op hen richt (Archibald, 2011). In de zeventiger jaren is dit in de Verenigde Staten ook
15 aangetoond onder dragers van sikkelcelziekte, met name door de gebrekkige educatie en verwarring van dragerschap met ziekte. Er zijn recent geen aanwijzingen voor stigmatisatie of discriminatie door of na dragerschapsonderzoek (Henneman, 2016; Mathijssen, 2018). Educatie, maar ook verbreding van het aanbod aan de hele populatie i.p.v. aan geselecteerde groepen (universele test) kan helpen bij het voorkomen van stigmatisering
20 (van der Hout, 2016).

Er zijn ook zorgen geuit dat een aanbod van dragerschapsonderzoek kan leiden tot discriminatie van mensen met deze aandoeningen, net als angst voor vermindering van de zorg en aandacht voor deze patiënten, evenals vermindering van het beschikbaar komen van
25 financiering voor het vinden van behandelingen (Molster, 2017).

Tot slot is in bepaalde groepen ‘peer pressure’ voor deelname aan testen beschreven, vooral als het individueel testen op jonge leeftijd en in groepen (middelbare school) gebeurt (Barlow-Stewart, 2003).

30 Samenvattend: Als na een test sprake is van dragerschap (paar, individu) zal dit psychosociale implicaties impact (kunnen) hebben. Hierbij gaat het bijvoorbeeld om zorgen over de eigen gezondheid of van het nageslacht, de kinderen die er al zijn, de relatie, de familie, de keuzen die gemaakt moeten worden om desgewenst de geboorte van een ziek
35 kind te voorkomen etc. Individuele dragers zullen minder (en minder lang) impact ervaren dan dragerparen. Degene die het verwijzersconsult of de pre- of post-test counseling uitvoert, moet hiervoor oog hebben en in staat zijn goede begeleiding te bieden dan wel te verwijzen voor psychosociale begeleiding.

40

Aanbevelingen

Verwijzersconsult:

- Bespreek waarom men tot hoogrisicogroep behoort.
- Attendeer op de mogelijkheid, de achtergrond en de voor- en nadelen van een PDO.
- Bespreek de reproductieve opties voor dragerparen.
- Bespreek de kosten bij de verwijzing naar de klinische genetika (eigen risico).
- Verwijs indien gewenst.
- Verwijs zo mogelijk *vóóordat* sprake is van zwangerschap (preconceptioneel).
- Indien (toch) sprake is van zwangerschap: regel een spoedverwijzing.
- Bespreek waar men (online) meer informatie kan vinden.

Pre-test counseling:

- Informeer op niet-directieve wijze over de voor de betreffende hoogrisicogroep beschikbare preconceptie dragerschapstest.
- Houd rekening met normen en waarden van betrokkenen en faciliteer bij het nemen van een geïnformeerde autonome keuze.
- Geef gebalanceerde informatie over de aandoeningen in de test, de restkansen op dragerschap bij een negatieve uitslag en de kans op nevenbevindingen.
- Geef informatie over de kans een dragerpaar te zijn.
- Ga na of er inmiddels sprake is van een zwangerschap.
- Bespreek de reproductieve opties voor dragerparen.
- Bespreek de voor- en nadelen van sequentieel testen versus parallel testen, indien van toepassing.
- Bespreek welke kosten zijn (eventueel) verbonden aan de test en de counseling.
- Verstrek voorafgaand aan en/of na de counseling informatie over audiovisueel voorlichtingsmateriaal, brochures en websites.

Post-test counseling:

- Bespreek de uitslag van de dragerschapstest met betrokkene(n).
- Bespreek de klinische en overige implicaties van de uitslag.
- Bespreek de (rest)risico's en het eventuele vervolgbeleid.
- Bespreek bij dragerparen opnieuw beschikbare en gewenste reproductieve opties.
- Verwijs zo nodig naar een psychosociaal medewerker.
- Bespreek consequenties van de uitslag voor verwanten en bespreek het nut van cascade testen in de familie.
- Leg dit alles vast in een samenvattende brief naar betrokkenen en naar de verwijzer/huisarts.

Literatuur

- 5 Archibald A.D., Wilfond B.S. (2011) Population Carrier Screening: Psychological Impact In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005641.pub2
- Barlow-Stewart K, Burnett L, Proos A et al (2003) A genetic screening programme for Tay-Sachs disease and cystic fibrosis for Australian Jewish high school students. J Med Genet; 40: 45.
- 10 Castellani, C., Macek Jr, M., Cassiman, J. J., Duff, A., Massie, J., Leo, P., ... & Girodon, E. (2010). Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. Journal of Cystic Fibrosis, 9(3), 165-178.
- College Perinatale Zorg (CPZ, 2018). Preconceptie Indicatie Lijst (PIL). Website bezocht 22-8-2019: www.kennisnetgeboortezorg.nl/wp-content/uploads/2019/06/Preconceptie_Indicatie_Lijst_PIL_.pdf
- 15 Edwards J.G., Feldman G, Goldberg J., et al (2015) Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine – Points to Consider. Obstet Gynecol;125:653-62.
- Gezondheidsraad. (2014). Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatienr. 2014/13.
- 20 Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., et al. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. Eur J Hum Genet; 24(6): e1-e12.
- Hershberger PE, Gallo AM, Kavanaugh K, Olshansky E, Schwartz A, Tur-Kaspa I. The Decision-Making Process of Genetically At-Risk Couples Considering Preimplantation Genetic Diagnosis: Initial Findings from a Grounded Theory Study. Soc Sci Med. 2012;74(10):1536-43.
- 25 Holtkamp, K.C.A., Van Maarle, M.C., Schouten, M.J., Dondorp, W J., Lakeman, P., & Henneman, L. (2016). Do people from the Jewish community prefer ancestry-based or pan-ethnic expanded carrier screening?. European Journal of Human Genetics, 24(2), 171.

- Holtkamp, K.C.A., Mathijssen, I.B., Lakeman, P., van Maarle, M.C., Dondorp, W.J., Henneman, L. & Cornel MC. (2017). Factors for successful implementation of population-based expanded carrier screening: learning from existing initiatives. *Eur J Public Health*. 27(2), 372-377.
- 5 Holtkamp K.C.A., Lakeman P., Hader H., Jans S.M.J.P., Hoenderdos M., Playfair H.A.M., Cornel M.C., Peters M., Henneman L. (2018) Experiences of a high-risk population with prenatal hemoglobinopathy carrier screening in a primary care setting: a qualitative study. *Genet Couns*, 27, 635-46.
- 10 Ioannou L., McClaren B.J., Massie J. et al: (2014) Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genet Med*; 16: 207–216.
- Janssens S., Chokoshvili D., Vears D.F., et al (2017). Pre- and post-testing counseling considerations for the provision of expanded carrier screening: exploration of European geneticists' views, *BMC Medical Ethics*, 18,46.
- 15 Lewis C., Heather Skirton H. & Ray Jones R. (2011) Can We Make Assumptions About the Psychosocial Impact of Living as a Carrier, Based on Studies Assessing the Effects of Carrier Testing? *J Genet Counsel*, 20, 80–97
- Mathijssen I.B., van Maarle M.C., Kleiss I.I.M., Redeker E.J.W., Ten Kate L.P., Henneman L., Meijers-Heijboer H (2017). With expanded carrier screening, founder populations run the risk of being overlooked. *J Community Genet*, 8, 327-333.
- 20 Mathijssen IB, Holtkamp KCA, Ottenheim CPE, Van Eeten Nijman JMC, Lakeman P, Ottenhof W, Meijers-Heijboer H, Van Maarle MC, Henneman L. (2018) Preconception carrier screening for multiple diseases: Evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. *Eur J Hum Genet*;26: 166-175.
- 25 Metcalfe S.A. Genetic counselling, patient education, and informed decision-making in the genomic era (2018), *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 23,142-149.
- Molster, C.M., Lister, K., Metternick-Jones, S., Baynam, G., Clarke AJ, Straub V., Dawkins HJ. & Laing N. (2017). Outcomes of an International Workshop on Preconception Expanded Carrier Screening: Some Considerations for Governments. *Front Public Health*; 4(5),25.
- 30 Ploem C.(2014) Handling unsolicited findings in clinical care: a legal perspective. *Eur J Health Law*, 21, :489-504
- Van der Hout, S., Holtkamp, K., Henneman, L., De Wert, G., & Dondorp W. (2016). Advantages of expanded universal carrier screening: What is at stake? *Eur J Hum Genet*;25:17-21.
- 35

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹⁹	Regiehouder(s) ²⁰	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ²¹	Frequentie van beoordeling op actualiteit ²²	Wie houdt er toezicht op actualiteit ²³	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ²⁴
Pre- en post-test	VKGN	2020	2025	Elke 5 jaar	VKGN	Niet van toepassing

¹⁹ Naam van de module

²⁰ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

²¹ Maximaal na vijf jaar

²² (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

²³ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

²⁴ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

counseling						
------------	--	--	--	--	--	--

5 In een artikel van Burke, 2019 wordt uiteengezet dat een evidence-based onderbouwing vaak erg lastig is voor genetische geneeskunde onder meer gezien de snelle veranderingen in genpanels en tests en de lange periode nodig om evidence te verzamelen (bij
richtlijnmodules is daarom om de CPAD-methode te volgen (Clinical practice advisory document) zoals beschreven in het artikel van Burke. Hierbij worden door professionals binnen de (genetische) zorg en onderzoekers thema's (technisch en op ELSI-gebied) geïdentificeerd die nader onderzoek of bespreking behoeven om tot richtlijnen te kunnen
10 komen en wordt gewerkt met voorlopige documenten die in dit proces op basis van resultaten steeds verder kunnen worden aangevuld. Dit is ook de manier zoals binnen de klinische genetika in de Nederlands academische ziekenhuizen wordt gewerkt. De werkgroep adviseert deze methode als uitgangspunt te nemen bij een herziening of aanvulling van deze richtlijn.

15 Burke, W., Clayton, E. W., Wolf, S. M., Berry, S. A., Evans, B. J., Evans, J. P., ... & McGuire, A. L. (2019). Improving recommendations for genomic medicine: building an evolutionary process from clinical practice advisory documents to guidelines. *Genetics in Medicine*, 1.

20

Bijlagen bij module 4

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

25

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

30

Niet van toepassing.

Bijlage Leidraad verwijzersconsult, pre- en post-test counseling

Deelvraag 1, bijlage: Verwijzersconsult

Algemene informatie t.b.v. het consult

- 5 • Iedereen is drager van verschillende afwijkingen in de genen die tot ziekte kunnen leiden bij hun kinderen. Dit noemen we dragerschap. Meestal weet iemand niet of hij drager is van een bepaalde aandoening, omdat je daar vaak niets merkt. De kans op een kind met een aangeboren (erfelijke) aandoening in de algemene populatie in Nederland bedraagt 2 tot 3% (Huisarts en Genetica
- 10 <https://www.huisartsengenetica.nl/>). Het gaat dan om alle mogelijke erfelijke dan wel aangeboren aandoeningen, niet alleen om autosomaal recessief overervende aandoeningen
- 15 • Er blijft altijd een algemeen bevolkingsrisico op een aangeboren (erfelijke) aandoening (populatiekans).
- 20 • Ook als er geen ziekte in de familie voorkomt, kan er sprake zijn van een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een (autosomaal recessief) erfelijke ziekte. Als een paar al gezonde kinderen heeft, betekent dit daarom niet dat ze geen dragers kunnen zijn. Ze kunnen alsnog een ziek kind krijgen, als beide ouders dragers van dezelfde ziekte zijn.
- 25 • De meeste mensen zijn drager van gemiddeld 20 autosomaal recessieve ziekten, (zie Algemene Inleiding). Mensen zijn dan - zonder het te weten - drager van een aanleg die bij hun kinderen een erfelijke ziekte kan veroorzaken als hun partner drager is van dezelfde ziekte. Bij sommige bevolkingsgroepen in Nederland komt dragerschap van bepaalde zeldzame erfelijke ziektes vaker voor. Dit is op basis van hun (oorspronkelijke) afkomst, óók als deze ziekte niet eerder in de familie voorkwam.
- 30 • Preconceptie erfelijkheidsvoorlichting biedt paren met een kinderwens de mogelijkheid om zich te informeren en indien wenselijk gebruik te maken van een dragerschapstest. Voorafgaand aan een zwangerschap heeft een aanstaand ouderpaar meer reproductieve opties en is er sprake van minder emotionele- en tijdsdruk dan tijdens de zwangerschap.
- 35 • Met een dragerschapstest is vast te stellen of iemand/een paar drager is van een/dezelfde (autosomaal recessieve) erfelijke ziekte. Voor deze test moet het paar bloed en soms wangslim afgeven. In het DNA wordt gekeken of er een pathogene variant (fout) in het gen voor de ziekte zit. Soms wordt naar meerdere of worden alle ziektegerelateerde genen meegenomen in de analyse (smalle versus brede tests):
- 40
- 45
- 50
- Bij dragerschapstests is het voor de betrouwbaarheid van belang op welke manier het DNA wordt onderzocht. Sommige testen onderzoeken heel veel (honderden) genen, andere enkele of enkele tientallen.
 - Het laboratorium kan de genen die in de test zitten in het geheel onderzoeken. Dan worden voor zover mogelijk alle naar verwachting pathogene genvarianten in deze genen geanalyseerd, waardoor de kans op de geboorte van een aangedaan kind na een goede uitslag minimaal, maar nooit nihil zal zijn.
 - Andere tests kijken alleen naar (bekende) varianten die vaker voorkomen en een duidelijke(r) relatie met het ziektebeeld hebben. Omdat de onbekende varianten niet worden onderzocht en bekende varianten kunnen worden gemist (deze kans is klein), is de sensitiviteit van dit soort tests kleiner dan

- die van bovenstaande tests, waardoor de kans op de geboorte van een aangedaan kind na een goede uitslag iets groter is dan na analyse van alle varianten.
- 5 ○ Verder geldt dat de data worden geanalyseerd met de kennis van dat moment. Het zal voorkomen dat op het moment van testen varianten niet gerapporteerd worden omdat op dat moment nog geen ziekte als gevolg hiervan beschreven is, terwijl in de toekomst blijkt dat de betreffende varianten wel ziekte veroorzakend zijn. In de toekomst zou deze uitslag kunnen veranderen, hoewel de kans hierop klein is. Bij een nieuwe partner,
- 10 is ook daarom altijd een nieuwe test nodig.
- Een autosomaal recessief overervende ziekte is een erfelijke ziekte die een kind kan krijgen als beide ouders drager zijn van deze ziekte. Zij hebben dan alle twee een pathogene genvariant in één van beide kopieën van het gen. Als de ouders per
- 15 toeval allebei de kopie van het gen met de pathogene genvariant voor dezelfde ziekte aan hun kind doorgeven, dan erft het kind deze ziekte. Draggers hebben meestal geen klachten van de ziekte waarvan ze drager zijn. Daarom kan iemand onverwacht een kind krijgen met een erfelijke ziekte, terwijl deze persoon zelf niet ziek is.
- 20 • Als beide partners drager zijn van dezelfde autosomaal recessieve aandoening is er bij elke zwangerschap een kans van 1 op 4 (25%) op een aangedaan kind. Ook hebben zij bij elke zwangerschap een kans van 3 op 4 (75%) op een gezond kind. En er is een kans van 1 op 2 (50%) dat een kind drager is. Het maakt hierbij niet uit of
- 25 het kind een jongen of een meisje is.
- DNA deelt men met familieleden. De helft van de genen komen van de moeder en de helft van de vader. Ook met broers en zussen deelt men de helft. Met opa's, oma's, ooms en tantes is het een kwart, enzovoorts. Als uit de uitslag blijkt dat het
- 30 de partners drager zijn van een erfelijke ziekte, kan dat ook gevolgen hebben voor familieleden, met name als de dragerschapsfrequentie (in die populatie) hoog is.
- Er zijn ook andere manieren van overerven, bijvoorbeeld X-gebonden (geslachtsgebonden) dominante overerving of X-gebonden (geslachtsgebonden)
- 35 recessieve overerving, daarop wordt bij deze dragerschapstests niet getest.
- Voor dragerparen zijn er verschillende keuzeopties met betrekking tot een kindwens: geen aanvullende maatregelen nemen (risico accepteren), pre-
- 40 implantatie genetische diagnostiek (PGD), gebruik maken van donorzaad of donoreicellen of draagmoederschap of adoptie overwegen, of afzien van zwangerschap en het zoeken naar een andere partner om kinderen mee te krijgen. Paren kunnen er ook voor kiezen om de zwangerschap af te wachten en te zijner tijd gebruik te maken van prenatale diagnostiek (vlokkentest vanaf 11-12 weken
- 45 zwangerschap of vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken zwangerschap). Hierbij bestaat een kleine kans op een miskraam door de test (0,2-0,3%). Indien het ongebooren kind daadwerkelijk de aandoening blijkt te hebben kan een zwangerschapsafbreking worden overwogen of kan men zich voorbereiden op de geboorte van een aangedaan kind met de betreffende ziekte.
- 50 • Mocht pas tijdens de zwangerschap blijken dat er sprake is van een dragerpaar en (na prenatale diagnostiek) dat het kind de aandoening heeft, zijn er ook (maar beperkter) reproductieve opties. Ouders kunnen besluiten om de zwangerschap af

te breken of besluiten om zich voor te bereiden op de komst van een kind met een aandoening. De begeleiding en zorg tijdens de zwangerschap en de geboorte kunnen daarop worden aangepast.

5 Deelvraag 2, leidraad pre-test counseling

Algemene informatie t.b.v. dit consult

- Ga na wat patiënten/het paar/adviesvragers onthouden en begrepen hebben van het verwijzersconsult.
- 10 • Ga na wat in de ogen van de patiënten/het paar/adviesvragers de reden van komst is, de (overblijvende) vragen zijn en welke aanvullende vragen er (eventueel) zijn m.b.t. genetica/kinderwens
- Ga na of er sprake kan zijn van zwangerschap
- 15 • Ga na welke ethische/religieuze/andere overwegingen er bij patiënten/het paar/adviesvragers (gemeenschap/familie) bestaan die invloed hebben op hun keuzen t.a.v. PCS test en keuzen na uitslag (met name bij dragerschap)
- Ga na of er (op dit moment) psychische/emotionele problemen zijn die meegenomen moeten worden in de counseling (eventueel hulp MW/psychosociaal medewerker/psycholoog aanbieden)
- 20 • Ga na of beide partners hetzelfde denken over inzetten PCS test en of er zaken zijn die eerst verder besproken moeten worden voordat (eventueel) een test wordt aangevraagd
- Geef informatie over de specifieke risico's op dragerschap die gelden voor de hoogrisicogroep waartoe het paar behoort.
- 25 • Geef uitleg over de (aard van) de aandoeningen uit de specifieke PCS test waarvoor het paar in aanmerking komt (zie module 1 en 2).
- Geef uitleg over het doel van het verrichten van preconceptie dragerschapsonderzoek, namelijk dat het paren in staat stelt autonome reproductieve keuzes te maken voorafgaande aan een zwangerschap.
- 30 • Ga na of het paar consequenties zou willen verbinden aan de eventuele wetenschap een dragerpaar te zijn in termen van reproductieve keuzes. Met andere woorden, zouden zij willen nadenken over prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek. Of zouden zij in de eerste plaats geïnformeerd willen zijn.
- Informeer over de testeigenschappen van de test waarvoor het paar in aanmerking komt en/of welke het paar kiest. Geef vooraf aan wat de kans is op
- 35 nevenbevindingen en hoe hoog de restkansen zijn als er geen dragerschap wordt aangetoond.
- Bepaal met het paar de gewenste volgorde van testen indien dit van toepassing is:
 - Bij sequentieel testen: wie wordt als eerste getest (de vrouw of de man)? Wordt alvast materiaal (bloed, DNA) afgenomen van de 2^e partner?
 - 40 ○ Bij parallel testen: bespreek dat het materiaal van beide personen wordt onderzocht. Geef aan dat dit de testmethode van voorkeur is als er reeds sprake is van een vroege zwangerschap
- Bespreek de bij de test horende uitslagtermijnen
- 45 • Leg uit dat bij de brede dragerschapstests waarbij een parenuitslag wordt gegenereerd, geen individuele dragerschapen worden vermeld, als de partner niet ook een drager blijkt te zijn van een (waarschijnlijk) pathogene variant in hetzelfde gen.
- Geef informatie over de kosten van de test.
- 50 • Geef aan dat een niet-afwijkende testuitslag (= er is geen dragerschap aangetoond/het paar is niet als dragerpaar geïdentificeerd) geen garantie geeft op een gezond kind.

- Bespreek dat er ook nog een kans is op een kind met een andere (recessieve, dominante, X-gebonden of multifactoriële) aandoening dan waar op is getest (populatiekans).
- Geef aan waar individuen meer online informatie kunnen vinden als ze dat willen (www.benikdrager.nl, www.zwangerwijzer.nl, www.thuisarts.nl, www.erfelijkheid.nl).
- Ga de overige aanbevelingen uit de PIL na.

10 Deelvraag 3, leidraad post-test counseling

Algemene informatie t.b.v. dit consult

Eén partner geen drager, geen test bij de andere partner

- Er worden geen (waarschijnlijk) pathogene (= ziekteveroorzakende) varianten in het gebruikte mutatiepanel gevonden in het DNA van één persoon. Voor testen op dragerschap van hemoglobinopathie kan hier gelezen worden dat bij de analyse van de biochemische parameters (inclusief Hb typering) geen aanwijzingen worden gezien voor dragerschap van sikkelcelziekte of alfa- en/of bèta-thalassemie bij de geteste persoon.
- Informeer over het restrisico op dragerschap.
- Geef uitleg over het restrisico op een aangedaan kind na een negatieve dragerschapstest.
- Bespreek dat een niet-afwijkende testuitslag niet betekent dat dit ook geldt voor familieleden.
- Bespreek dat er altijd nog een kans is op een kind met een andere (recessieve, dominante, X-gebonden of multifactoriële) aandoening dan waar op is getest (populatiekans).
- Geef aan waar het paar meer informatie kan vinden als ze dat willen (bijv. websites, erfelijkheid.nl, patiënten ondersteuningsgroepen; www.zwangerwijzer.nl).

30 ***Beide partners geen drager***

- Geen (waarschijnlijk) pathogene varianten in het gebruikte panel gevonden in het DNA van beide partners.
- Informeer over het restrisico op dragerschap.
- Geef uitleg over het restrisico op een aangedaan kind na een negatieve dragerschapstest.
- Bespreek dat een niet-afwijkende testuitslag niet betekent dat dit ook geldt voor familieleden.
- Bespreek dat er altijd nog een kans is op een kind met een andere (recessieve, dominante, X-gebonden of multifactoriële) aandoening dan waar op is getest (populatiekans).
- Geef aan waar individuen meer online informatie kunnen vinden als ze dat willen (www.benikdrager.nl, www.zwangerwijzer.nl, www.thuisarts.nl, www.erfelijkheid.nl).

Eén partner drager, ander geen drager

- Eén partner blijkt drager te zijn, de andere heeft een niet-afwijkende testuitslag.
- Informeer over het restrisico op dragerschap.
- Geef uitleg over het restrisico op een aangedaan kind na een negatieve dragerschapstest.
- Bespreek dat een niet-afwijkende testuitslag niet betekent dat dit ook geldt voor familieleden.

- Bespreek dat er altijd nog een kans is op een kind met een andere (recessieve, dominante, X-gebonden of multifactoriële) aandoening dan waar op is getest (populatiekans).
- Geef aan waar individuen meer informatie kunnen vinden als ze dat willen (bijv. websites, erfelijkheid.nl, patiënten ondersteuningsgroepen).

Beide partners drager van hetzelfde ziektebeeld

- Gedetecteerd dragerschap van een (waarschijnlijk) pathogene variant in hetzelfde gen bij beide partners betekent het koppel een dragerpaar is.
- Voor dragerparen geldt dat er een 1 op 4 kans is (25%) in elke zwangerschap op een aangedaan kind met de betreffende autosomaal recessieve aandoening. De kans dat een toekomstig kind van een dragerpaar enkel een drager/draagster is van de betreffende aandoening is 1 op 2 (50%). De kans dat een toekomstig kind geen drager zal zijn, is 1 op 4 (25%).
- Indien dragerparen al gezonde kinderen hebben, is de kans dat deze kinderen ook een drager zijn van de betreffende aandoening 2 op 3 (66%).
- Dragerparen die in de 1^e lijn op hemoglobinoopathien getest zijn, moeten tijdig worden verwezen voor genetische counseling een aanvullend DNA onderzoek indien zij consequenties zouden willen verbinden aan dit risico door middel van prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek.
- Cascade testen kan worden aangeboden aan familieleden van gedetecteerde dragers, bijvoorbeeld indien dragerschapsfrequentie in de betreffende (sub-) populatie hoog genoeg is. Een familiebrief kan hierbij helpen.
- Bespreek dat er ook nog een kans is op een kind met een andere (recessieve, dominante, X-gebonden- of multifactoriële) aandoening dan waar op is getest (populatiekans).
- Geef aan waar individuen meer online informatie kunnen vinden als ze dat willen (www.benikdrager.nl, www.zwangerwijzer.nl, www.thuisarts.nl, www.erfelijkheid.nl).

Bijlage 1 Notulen invitational conference



Verslag invitational conference richtlijn Preconceptie dragerschapsscreening voor hoogrisicogroepen

Datum : 21-9-2018 Tijd : 10:30 – 13:30

Moderator: dr. ir. M. van Mil; Voorzitter: prof. dr. I.M. van Langen

Locatie : Beatrixgebouw, Jaarbeurs Utrecht, Jaarbeursplein

Aanwezig: K. Abbott (VKGL), J. van den Berg (IGJ), F. Broekmans (VVF), S. Bulk, T. Dijkhuizen (VKGL), H. Bruggenwirth (VKGL), I. van Dijke, W. Dondorp, R. Galjaard, A. Go, L. Henneman, M. Hoenderdos (KNOV), E. van Heiningen (Stichting CZB), M. Jansen, L. de Jong-Potjer (NHG), L. ten Kate (VKGN), W. Kelthuis (IGJ), D. Koet (Stichting CZB), S. van Koningsbruggen (VKGL), M. Knapen (NVOG), P. Lakeman (VKGN), T. Lamberts (Kennisinstituut, verslag), I. van Langen (VKGN, vz), S. van Loo, M. Meijer-Hoogeveen (VSOP), E. Mersy (NGvA), M. van Mil (Moderator), A. Paulussen (VKGL), H. Peeters, M. Plantinga, C. Ploem, J. Prins (Kennisinstituut, verslag), S. Repping, I. Riezebos (Stichting CZB), T. Rinne (VKGL), E. van Steijvoort, K. Stuurman (VKGN), E. van Vliet-Lachotzki (VSOP), E. Woerden ZINL.

Afwezig: Freya, Hart & Vaatgroep, NPV, NVK, NVZ, Nza Patiëntenfederatie Nederland RIVM centrum voor bevolkingsonderzoek, V&VN, ZN, M. Breuning (VKGN), K. Dolsma (Erfocentrum), L. van Dussen (Erfocentrum), I. Feenstra (VKGN), I. Folkersma (IGJ), R. van Golde (NVOG), J. van Harssel (VKGN), K. Harteveld (VKGL), I. Homminga (VVF), N. den Hollander (VKGN), K. Huijsdens-van Amsterdam (VKGL), Koppenol (IGJ), S. Salleveld (VKGN), P. Borry, M. Cornel, M. Goddijn, N. Koers, G. Matthijs, M. Mochtar, E. Pajkrt, A. Schilder, J. Sijmons

1. Opening, mededelingen & toelichting onderwerp

10:30 – 10:45

Prof. I.M. van Langen opent de bijeenkomst en heet iedereen van harte welkom. Goed dat zovelen aanwezig zijn bij de invitational conference van de richtlijn Preconceptie Dragerschapsscreening voor hoogrisicogroepen.

Tijdens deze bijeenkomst zal het gaan over de te ontwikkelen richtlijn Preconceptie Dragerschapsscreening voor hoogrisicogroepen (PCS). De richtlijn PCS is geïnitieerd door de VKGN en de eerste plannen voor de ontwikkeling van deze richtlijn komen uit 2014.

Bij de ontwikkeling van richtlijnen is de afbakening (waar gaat de richtlijn over) cruciaal. Voor de richtlijn PCS gaat het over autosomaal recessieve aandoeningen, waarvoor geldt dat als beide (wens)ouders drager zijn er sterk verhoogde kans bestaat van 25% (1 op 4) in elke zwangerschap om een kind te krijgen met desbetreffende aandoening. De familie-anamnese is minder relevant omdat dergelijke aandoening juist vaak nog niet in de familie voorkomen en men meestal ongemerkt drager is. Een ander onderdeel is wie precies als hoogrisicogroep kan worden aangemerkt, denk bijvoorbeeld aan consanguine paren en paren uit bepaalde geografische gebieden in Nederland en bepaalde werelddelen. In de

richtlijn zal het gaan om de indicaties om PCS-testen in de 2^e en 3^e lijn aan te bieden en hiervoor te verwijzen, dit valt dan onder de reguliere gezondheidszorg (niet onder aanbod van dan wel programmatisch, niet vergunningsplichting, bevolkingsonderzoek). Aanvullend daarop wordt gemeld dat DNA-onderzoek als aparte test wordt vergoed, niet via DBC's. Het

5 betreft een ander soort vergoeding. Dit neemt niet weg dat het budget voor dergelijk DNA-onderzoek verhoogd zal moeten worden als er, al dan niet als gevolg van deze richtlijn, zeer veel meer dragerschapstests worden aangevraagd dan op dit moment.

De voorzitter noemt dat op dit moment geen richtlijn voor preconceptie

10 dragerschapscreening bestaat. Wel is recent de Preconceptie Indicatie Lijst (PIL) gepubliceerd (College Perinatale Zorg, 2018). In die lijst is een aanzet opgenomen met informatie over indicaties en verwijfsredenen voor dragerschapsonderzoek.

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie) 10:45 – 10:55

15 Vanwege het grote aantal aanwezigen wordt het voorstelrondje beperkt tot het noemen van naam, organisatie en functie. Het overzicht van aanwezigen is opgenomen in het verslag. In het meegestuurd raamwerk is de samenstelling van de kerngroep en van de klankbordgroep weergegeven. Verschillende leden van deze groepen zijn vandaag aanwezig. Voor een overzicht van de partijen die een uitnodiging hebben ontvangen zie tabel 1. Er zijn

20 ook nog verschillende externe experts op persoonlijke titel uitgenodigd, in tabel 2 is een overzicht opgenomen. Besproken werd dat niet alle partijen die genodigd zijn een vertegenwoordiger hebben afgevaardigd. Met name werd de aanwezigheid van een kinderarts namens de NVK gemist.

25 Deze bijeenkomst is georganiseerd door prof. dr. I. van Langen, dr. P. Lakeman, Dr. L. Henneman, dr. ir. M. van Mil & drs. T. Lamberts. Dhr. Van Mil zal optreden als moderator en gespreksleider. Mw. van Langen is (technisch) voorzitter.

Tabel 1: Overzicht genodigde partijen

Beroepsverenigingen • NHG (huisartsen) • NGvA (abortusartsen) • NVK (kinderartsen) • KNOV (verloskundigen) • VVF (fertiliteitsartsen) • NVOG (gynaecologen) • VKGN (klinisch genetici) • VKGL (genetisch laboratorium specialisten) • V&VN (verpleegkundigen)	Patiënt- & clientorganisaties • VSOP (Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties) • Freya • Patiëntenfederatie Nederland • Nederlandse Patiëntenvereniging • Hart & Vaatgroep • Stichting CZB (Contactgroep Zwangerschapsbeëindiging)
Koepelorganisaties instellingen • NFU (Academische centra) • NVZ (Ziekenhuizen)	• IGJ (Inspectie) • ZINL (Zorginstituut) • ZN (Zorgverzekeraars) • Erfocentrum • Nza (Zorgautoriteit) • RIVM centrum voor bevolkingsonderzoek

30

Tabel 2: Overzicht genodigde externe experts

S. Repping	P. Borry
------------	----------

M. Goddijn	E. van Steijvoort
E. Pajkrt	S. van Loo
A. Go	M.C. Cornel
R Galjaard	M.H. Mochtar
N. Knoers	A.G.M. Schilder
C. Ploem	S. Bulk
G. Matthijs	I. van Dijke
H. Peeters	

3. Doel van de bijeenkomst

10:55 – 11:05

- Dhr. Lamberts presenteert enkele slides over het doel van deze bijeenkomst. Het
- 5 belangrijkste doel is het horen van veldpartijen omtrent knelpunten die zij ervaren rondom het onderwerp preconceptie dragerschapsscreening. De kerngroep neemt het schrijven van de richtlijn op zich en hoort graag van de veldpartijen of er nog specifieke aandachtspunten of suggesties zijn voor de te ontwikkelen richtlijn. Ook is het creëren van draagvlak en het
- 10 meenemen van de veldpartijen in bepaalde keuzes die gemaakt moeten worden binnen het ontwikkeltraject van belang. Uiteindelijk beschrijft de richtlijn optimale zorg en is de richtlijn een hoeksteen van het kwaliteitsbeleid van de VKGN.

- Als achtergrondinformatie over de ontwikkeling van richtlijnen wordt gemeld dat er vier
- 15 fases zijn te onderscheiden in het ontwikkelproces. Het traject is gestart met de oriënterende fase, hieronder vallen de invitational conference, het opstellen van het raamwerk en het uitvoeren van de interviews. Tijdens de ontwikkelfase worden de richtlijnteksten geschreven en de conceptaanbevelingen geformuleerd. Vervolgens zal er een commentaarfase plaatsvinden waar alle betrokken stakeholders (alle genodigden invitational conference) de mogelijkheid krijgen om schriftelijk commentaar te leveren op de
- 20 richtlijntekst. Vervolgens wordt het ontvangen commentaar verwerkt en wordt de nieuwe (definitieve) versie van de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de betrokken partijen.

- Uiteindelijk moet de inventarisatie en de vervolgstappen leiden tot een helder afgebakende
- 25 richtlijn waarvan de inhoud aansluit bij de behoeften van het veld.

4. Stellingen

11:05 – 12:00

- De voorbereidingsgroep heeft een aantal stellingen geformuleerd deels gebaseerd op het raamwerk en deels gebaseerd op de interviews met stakeholders aan de hand waarvan de
- 30 discussie rondom PCS zal plaatsvinden. De stellingen zijn met opzoek bedoeld om te prikkelen en een discussie uit te lokken. Benadrukt wordt dat een meerderheid voor/tegen een bepaalde stelling niet automatisch zal betekenen dat dit in de richtlijn zal worden opgenomen.

Stelling 1

Het definiëren van ‘hoogrisico’ groepen op basis van afkomst/etniciteit/consanguiniteit en het op basis daarvan stellen van een indicatie voor dragerschapstests is discriminerend.

- 5 Discriminerend in deze stelling is bedoeld als in het achterstellen van bepaalde groepen. In totaal hebben 32 deelnemers gestemd.

69% *oneens*. Men geeft aan dat dit juist een fundamentele reden is om een richtlijn te maken. De functie van de richtlijn is identificeren van een of meer hoogrisicogroepen.

- 10 Onderscheid heeft ook te maken met voor wie later vergoeding wordt ontvangen. Bij de discussie over deze stelling wordt genoemd “hoog-risico groep” meer precies te definiëren. Het zou niet primair moeten zijn “verhoogd risico op (individueel) dragerschap”. Beter is te schrijven “hoog risico groep op het krijgen van een kind met aan autosomaal recessieve aandoening”.

- 15 31% *eens*, je sluit op deze manier groepen uit, er is een groep die niet in aanmerking komt, er wordt onderscheid gemaakt, men kan dit discriminerend opvatten. En wat is de referentiegroep voor ‘verhoogd’?

- 20 Als nuancering op deze stelling wordt ingebracht dat een eens/oneens niet per definitie inhoudt dat men voor of tegen de komst van de richtlijn zelf is. Dat is een andere vraag.

- 25 Men wordt eraan herinnerd dat een van de doelen van de richtlijn is om bepaalde groepen als hoogrisico aan te wijzen. Extra vraag is dan hoe om te gaan met paren die zelf een screening willen, maar niet onder een hoogrisicogroep vallen? Prof. van Langen reageert dat daar inderdaad een probleem zit. Populatieaanbod is niet toegestaan in de reguliere zorg op dit moment.

- 30 De definitie van het woord verhoogd is verwarrend. Dit is een “knelpunt” voor de richtlijn. Het doel is om dragerparen te identificeren die een sterk verhoogde kans hebben (25%) op een kind met een ernstige aandoening. De richtlijn is bedoeld om die paren te traceren die een verhoogd risico lopen (tov het populatie risico van 1%) om zo’n dragerpaar te zijn.

- 35 Mw. Ploem reageert dat het juist zinvol is om in eerste instantie hoogrisicogroepen als doelgroep te nemen. Dit is een vorm van positieve discriminatie omdat het juist groepen betreft die deze kennis en zorg meer nodig heeft dan andere groepen. Er wordt dan dus wel onderscheid gemaakt, maar dit is niet verkeerd.

- 40 Prof. Ten Kate vult aan dat de term hoogrisicogroep eigenlijk een verkeerde benaming is, men zou het moeten hebben over ‘verhoogd risico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke aandoening’. Iedereen in de bevolking loopt een risico op het krijgen van een kind met een autosomaal recessieve ziekte (1 op 100 paren is drager van dezelfde AR-ziekte, de kans voor dragerparen op een ziek kind is steeds 1 op 4, hierdoor is de populatiekans 1 op 400).

45

Stelling 2

Het vastleggen van indicaties voor (aanbod van) dragerschapstest in de 2e/3e lijn is onwenselijk.

- 50 Hoe wenselijk is het vastleggen van indicaties? Het vastleggen geeft zekerheid, maar zorgt er ook voor dat de richtlijn ‘gevolgd’ dient te worden. Als je bij een bepaalde indicatie de richtlijn niet volgt moet men dat documenteren (‘gemotiveerd afwijken’). 29 aanwezigen hebben over deze stelling gestemd.

83% van stemmers is het *oneens* met deze stelling. De aanwezigen lijken het vastleggen van indicaties dus wenselijk te vinden.

- 5 Mw. de Jong-Potjer meldt dat het goed is dat er 2^e/3^e lijn staat, want dit is in de 1^e lijn niet
werkbaar. Er wordt bevestigd dat deze richtlijn een medisch specialistisch perspectief zal
hanteren en de 2^e en 3^e lijn beschrijft. Wel zal er ook aandacht worden besteed aan het
verwijzen vanuit de 1^e lijn. Mw. Hoenderdos van de KNOV meldt dat zij de vrouw pas zien als
10 ze zwanger is, dat wordt dan gezien als een ‘gemiste’ kans. Mensen komen vaak totaal
blanco bij de verloskundige, terwijl veel van hen op basis van afkomst al zouden kunnen
nadenken over een mogelijk verhoogd risico.

- Mw. Mersy vanuit de abortusartsen (NGvA) meldt dat zij ook vaak hoogrisicogroepen zien.
Deze groep heeft op dat moment een prille zwangerschap en (vaak) geen kinderwens. Het
15 zou goed zijn om ook over deze populatie na te denken, hier ligt een mogelijkheid om deze
groep op de dragerschapstest (en op hun risico) attent te maken.

Stelling 3

- 20 **Actief aanbieden van, of verwijzen voor een dragerschapstest aan paren/individuen met
kinderwens is nooit wenselijk (behalve bij recessieve aandoeningen in de familie); paren
moeten zelf om een test vragen.**

- Preconceptioneel actief aanbieden screeningstest is niet wenselijk? 28 personen hebben
gestemd. De stelling gaat over paren met een kinderwens, hetgeen niet uitsluit dat paren al
25 zwanger zijn.

90% *oneens*.

- Dhr. Dondorp licht toe dat het niet gaat om toepassingen die onder de Wet
Bevolkingsonderzoek (WBO) vallen, omdat het niet gaat om opsporen van ziekte bij de
30 personen die het onderzoek ondergaat. Mw. Ploem vult aan dat als er geen sprake is van
klachten of hulpvraag, dan is het screening. Echter, als je wordt doorverwezen, dan is het
geen bevolkingsonderzoek

- Mw. Peeters, werkzaam in België en nauw betrokken bij het proces van implementatie van
35 de dragerschapstest in dat land, meldt dat daar de discussie niet plaats vindt op hetzelfde
niveau als in Nederland. In België hebben vruchtbare vrouwen elk jaar een gesprek met hun
gynaecoloog, de benadering en het instapmoment is dus anders. De situatie in België is ook
anders omdat disciplines buiten de klinisch genetici veel minder goed op de hoogte zijn. Ook
vallen deze genetische testen in België buiten de verzekerde zorg, dat heeft als gevolg dat er
40 geen discussie is over welke groepen wel en welke groepen niet. Een belangrijk
aandachtspunt in België is om de pre- en post-test counselling in goede banen te leiden.

- Mw. Go geeft aan dat het woord screening verwarring werkt. In Europa heeft een groot deel
van de bevolking een relatief hoogrisico heeft om drager te zijn van CF, zou je dan bij hen
45 alleen daar op mogen screenen en niet op de andere aandoeningen?

- Dhr. Repping geeft aan dat de redenatie in Nederland eerst was dan voortplanting “an sich”
altijd een risico op een aandoening met zich meebrengt. Dan is de vraag waarom men dit
risico zou willen identificeren, immers iedereen heeft dit risico. Waarom zouden we dan
50 alleen naar de groepen willen kijken met een verhoogd risico? Ook hij is voorstander van het
aanbieden of beschikbaar maken van PCS dragerschapstesten aan de hele bevolking, niet
alleen aan hoog/hoger risicogroepen. Van Langen geeft aan dat de werk/kerngroepen

deze mening in grote meerderheid delen, maar dat een dergelijk aanbod nog niet mogelijk is in Nederland. De enige manier waarop op dit moment de/een dragerschapstest geïmplementeerd kan worden is middels een richtlijn voor medisch specialistische zorg, via SKMS-gelden, vandaar dat dit nu gebeurt.

5

Dhr. Knapen brengt in dat we het over zeer ernstige aandoeningen hebben, met een kans van 1 op 600. We screenen (in de zwangerschap) ook op Down, waar de kans gemiddeld veel lager voor is. Met andere woorden, waarom wordt het basisrisico dat voor elk ouderpaar geldt op het krijgen van een kind met een ernstige autosomaal recessieve aandoening op zichzelf niet als voldoende hoog beschouwd om aan alle paren met kinderwens PCS dragerschapscreening aan te bieden? En wordt nu eerst een richtlijn geschreven voor aanstaande ouders die een hogere voorafkans hebben dan 1 op 600 op het krijgen van een kind met een ernstige aandoening? Rekening houdend met relatief lagere risico's op Down syndroom waarvoor het wel gemeengoed is geworden screening aan te bieden (zij het in de zwangerschap).

10

15

Stelling 4

Als er een indicatie is voor een dragerschapstest, behoort dit altijd een brede test te zijn (tientallen aandoeningen; ernstig, jong debuit, moeilijk/niet behandelbaar, alle pathogene genvarianten (P/LP) worden meegenomen, niet alleen de bekende)

20

26 deelnemers hebben over deze stelling gestemd.

25

58% *oneens*. Mw. Heiningen van Stichting CZB geeft aan dat ze als paar die een dergelijke test zou doen de keuze zou willen hebben. Niet dat de keuze al is gemaakt door anderen. Andere aanwezigen zijn het hiermee eens. In sommige situaties moet breed kunnen, de keuze moet echter bij het koppel liggen. Pre- en post-test counseling, is daarbij wel heel belangrijk.

30

42% *eens*. Gevaar is wel dat in sommige gevallen een brede test de pre- en post-test counseling veel complexer maakt. Gaat het dan ten koste van de awareness of counseling van wél relevante aandoeningen.

35

Prof. van Langen vraagt of iedereen een keuze aangeboden zou moeten worden, of dat er situaties zijn dat je liever geen brede test aanbiedt.

Mw. Mersy meldt dat voor vrouwen/paren die bij de abortusarts komen counseling moeilijk is. Men ziet door de bomen het bos niet meer en raakt van slag. Ook voor zorgverleners is een brede test aanbieden lastig. Als zorgverlener moet je natuurlijk weten wat je aanbiedt. Dhr. Dondorp suggereert om bij de introductie met een beperkt aanbod beginnen, bekijken hoe dat gaat en geïmplementeerd wordt daarna het aanbod eventueel uitbreiden.

40

Vanuit de KNOV zegt men dat het vaak al moeilijk is om alleen al de HB-pathie uit te leggen aan de patiënt. Een ziektebeeld is al moeilijk, laat staan 50 of 70. Prof. van Langen geeft aan dat er in Groningen 50 ziektes worden meegenomen, maar daar wordt niet op individuele aandoeningen gecounseld, de huisarts die de test aanbiedt (en de ondersteunende website over de test) noemt de overeenkomsten tussen de ziekten, dus 'ernstig, jong debuit, niet/moeilijk behandelbaar, gepaard gaand met ernstige handicaps (lichamelijk en/of verstandelijk), vroegtijdig lethaal'. Mw. Henneman geeft echter aan dat het in Volendam bijvoorbeeld maar gaat om vijf AR-aandoeningen die veel voorkomen in deze plaats, wat is dan de toegevoegde waarde om op al die andere aandoeningen te testen?

45

50

5 Mw. Go meldt vanuit haar ervaring in de prenatale diagnostiek dat paren echt teleurgesteld kunnen zijn als ze getest worden op Down, maar dat er dan andere aandoeningen naar boven komen als nevenbevinding. Dat is een harde klap voor de paren. Aan de andere kant zou ook beredeneerd kunnen worden dat het feit dat een paar een test ondergaat, zij dan ook openstaan om informatie te krijgen over andere aandoeningen.

10 Mw. Peeters zegt dat in België brede tests worden aangeboden, dit wordt gezien als de beste zorg voor de patiënt.

15 Dhr. Van den Berg vraagt om hoeveel aandoeningen het gaat als men het heeft over AR-ziekten? Prof. van Langen reageert dat het om duizend(en) aandoeningen gaat, maar dat veel van deze aandoeningen niet als ernstig (genoeg) aangemerkt kunnen worden, als de richtlijnen (zoals van ESHG) gevolgd worden en dat de kerngroep uitspraken moet doen over wat teruggekoppeld wordt en wat niet (mocht dit wel uit de test komen, zoals bij een WES) en ook bij wie deze keus ligt (professional/patiënt c.q. paar).

20 Mw. Ploem meldt dat het vanuit juridisch perspectief belangrijk is dat er transparante informatie beschikbaar is. Verder is het cruciaal dat er toestemming door de paren voor de test wordt verleend, dus informed consent. De kerngroep zou zich de vraag moeten stellen wat men verantwoorde zorg vindt. Dhr. Dondorp vult aan dat men zich moet afvragen of de voorwaarden zo zijn dat daaraan voldaan kan worden. Kan men een zelfstandige en verantwoorde keuze maken (informed choice)? Uit de brede mogelijkheden moet wellicht eerst een selectie gemaakt worden om dit laatste te faciliteren.

25

Stelling 5

Hoe moet de uitslag bij PCS bij voorkeur gegenereerd en gerapporteerd te worden?

De volgende twee antwoordmogelijkheden werden bij deze vraag geboden:

Alleen parenuitslagen (dragerpaar of geen dragerpaar)

30 Ook de individuele testuitslagen

26 personen hebben gestemd.

35 42% Alleen parenuitslagen (dragerpaar of geen dragerpaar). Een van de meningen is dat op hoe meer aandoeningen getest wordt, hoe beter het zou zijn om een parenuitslag te geven. Dan belast je het individu ook minder. Aanvullend daarop geeft dhr. Van den Berg (IGJ) aan dat dit vraagstuk hem doet denken aan borstkankerscreening en het effect op gezondheidsgevoel. Belangrijk dat de kerngroep nadenkt over de gevolgen van screenen/testen op gezondheidsgevoel, weten dat je drager bent (terwijl iedereen ergens drager van is), kan tot psychische en zelfs lichamelijke klachten aanleiding geven, terwijl de 40 individuele terugkoppeling niet nodig is voor het bereiken van het doel van de test (risico voor kinderen van het paar).

45 58% Ook de individuele testuitslagen. Een individuele uitslag kan relevant zijn voor paren met een kind uit een eerdere relatie (of als men nieuwe relatie aangaat). Mw. Ploem geeft aan dat, zeker met de nieuwe AVG-wetgeving, men wanneer de gegevens er zijn, het geven van individuele uitslagen helemaal niet kan weigeren (indien erom gevraagd wordt en deze uitslagen op het lab aanwezig zijn).

50 In België werden initieel alleen parenuitslagen gerapporteerd, maar individuele testrapportage is, denkt men, inmiddels verplicht vanuit Europese wetgeving. Individuele testing kan leiden tot cascade-screening (testen van naaste verwanten van de dragers op dragerschap voor deze ene, zeldzame, aandoening), dit leidt tot grote problematiek

vanwege verstopt raken van het systeem van genetische counseling/testen. Dat is een belangrijk aandachtspunt omdat het hele budget van genetica straks aan dergelijke screeningen voor zeldzame aandoeningen kan opgaan, terwijl dit niet zinvol is (vergeleken met brede dragerschapstest voor iedereen).

5

Een ander aspect van het geven van de uitslag is wat de paren tegen familieleden moeten zeggen. In België wordt hiermee geworsteld omdat de tests voor familieleden (ook) niet worden vergoed door de verzekering. Men wordt opgezadeld met kennis over het mogelijk dragen van een aandoening, maar moet een test zelf betalen.

10

Mw. Lakeman vult aan dat in het AMC de keuze aan de patiënt werd gelaten of de mensen eerst 1 partner wilden laten testen, of tegelijk beide partners. De helft koos voor een stapsgewijze benadering en liet eerst 1 partner testen. Alleen als de eerste partner dan drager was, werd de tweede partner getest. De andere helft koos ervoor beiden tegelijk te testen. Aan iedereen werden de individuele uitslagen verteld. De optie om stapsgewijs te testen heeft ook te maken met het eigen risico van de verzekering. Als de eerste partner geen drager blijkt te zijn, spaart dat het eigen risico uit van de verzekering van de 2^e partner.

15

5. Resultaat interviews met stakeholders

12:00 – 12:15

20

In het kader van de knelpunteninventarisatie zijn er door Marleen Jansen interviews afgenomen met verschillende stakeholders. De volgende beroepsgroepen zijn geïnterviewd: KNOV, VKGN, NHG, NVOG (2x). Helaas is er vanuit de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (nog) geen kandidaat aangeleverd om te worden geïnterviewd¹. Omdat van de NVK helaas ook geen vertegenwoordiger bij deze invitational was, zal opnieuw moeite gedaan worden deze beroepsgroep te betrekken.

25

De afgenomen interviews duurden tussen de 30 en 60 minuten. Twee interviews waren telefonisch, drie interviews face-to-face. Drie thema's werden er vanuit de interviewers besproken. Wat is de huidige praktijk, wat voor onderwerpen moeten er in de richtlijn aan bod komen en waar moet bij de invoering van de richtlijn aan gedacht worden.

30

Zes hoofdpunten zijn samengevat als uitkomsten van de interviews:

1. Samenwerking eerstelijns en tweedelijns: hoe wordt dat gewaarborgd in deze richtlijn, zowel tussen eerste- en tweedelijns als tussen beroepsgroepen binnen de tweedelijns die te maken hebben met mensen in de reproductieve leeftijd en potentieel hoog risico?
2. Uitvragen van anamnese: op welke manier kunnen we zorgen dat die op een voldoende specifieke manier gedaan wordt en niet bijvoorbeeld "komt er iets in de familie voor" of om bijvoorbeeld het risicoprofiel op basis van geografische afkomst te bepalen?
3. Praktische implicaties: wat zijn voorbeelden van goede manieren om de praktijk/spreekuur in te richten? Tarief? Vergoeding?
4. Hoog risicogroepen: wat worden als hoogrisico groepen beschouwd, is ieder verhoogd risico een hoog risico?
5. Bereiken van de doelgroep: zijn er handvatten voor om de juiste doelgroep te bereiken die in aanmerking komt voor hoogrisico preconceptiedragerschapsscreening.
6. Praktijkvariatie: een belangrijk doel om tegen te gaan, maar tegelijkertijd drempel. Verder kan het aanbod per risicogroep verschillen, hoe wenselijk is dat, bijvoorbeeld
7. de overwegingen bij IVF traject zullen anders kunnen zijn dan bij een 'gewoon' paar. Hoe worden deze afwegingen ingevuld?

35

40

45

50

¹De is ná de invitational alsnog geïnterviewd en is ook betrokken in de klankbordgroep.

Een geanonimiseerd rapport over de interviews zal worden opgenomen bij de richtlijn. De kerngroep zal de inhoud van het rapport gebruiken bij de verdere ontwikkeling van de richtlijn.

5 **Pauze (incl. lunch)**

Korte pauze met lunch.

6. **Discussie raamwerk**

12:30 – 13:15

Na de lunch is er de mogelijkheid om zelf thema's in te brengen ter discussie.

10

Discussiepunt: Moet men het niet hebben over *verhoogd risico in plaats van hoog risico*? Dhr. Galjaard geeft aan moeite te hebben met de term verhoogd risico. Basisrisico is eigenlijk al een verkeerde term, want het daadwerkelijke risico per ziekte is erg laag. Het gaat om een verhoogd risico ten opzichte van een, zoals hij het stelt, bijzonder laag basisrisico. Het is lastig of een aanbod aan 'hoogrisicogroepen' dan wel te rechtvaardigen is. Dhr. Ten Kate brengt in dat het om een 'hoger risico' dan de gemiddelde Nederlander zou kunnen gaan. Dan zou je ook een drempel kunnen afspreken, bijvoorbeeld een risico dat 2x of 1,5x zo hoog als het basisrisico van de gemiddelde Nederlander ligt. Mw. Lakeman ziet het anders, als je dragerpaar bent, heb je 25% risico op een aangedaan kind en 1 op de 100 paren heeft dit risico, dus dat is niet laag te noemen.

15

20

Aan *welke groepen* mensen kan dan gedacht worden?

Consanguine paren, paren uit Volendam, paren met een reeds aangedaan kind, koppels die een fertiliteitstraject hebben ondergaan?

25

Dhr. Repping is het niet eens met het aanmerken van koppels die een fertiliteitstraject doormaken als hoogrisicopaar. Fertiliteitsparen zijn qua risico om een dragerpaar te zijn in principe niet anders dan de 'gewone' bevolking, het verschil is dat er een medicus bij is betrokken. Waarom zou men die paren anders benaderen? Dhr. Dondorp reageert dat hier een fundamentele discussie achter ligt. Wat is het morele doel van het aanbieden van de screening? Gaat het om hetzelfde perspectief als bij prenatale screening. Het gaat erom dat mensen een autonome keuze kunnen maken. Het wordt ook gedreven vanuit preventie. Professionals die betrokken zijn bij het maken van kinderen, hebben die niet een 'verantwoordelijkheid' om dat te voorkomen dat kinderen met aandoeningen (die gepaard gaan met pijn en verdriet) ter wereld komen. Zeker als je als medicus al betrokken bent. Ook het welzijn van het toekomstig kind moet in ogenschouw gehouden worden. Dit is een discussie die binnen de kerngroep gevoerd moet worden.

30

35

40

45

Een volgend aandachtspunt is *implementatie*. Vanuit het NHG wordt gemeld dat de huidige wetgeving in de zorgverzekeringswet voorkomt dat (vergoede) preconceptiezorg (en andere vormen van screening) actief aangeboden mag worden in de huisartsenpraktijk. De huisarts mag er wel een indicatie voor stellen, dit is een essentieel verschil. De huisarts ziet echter weinig paren/vrouwen met kinderwens en als jonge mensen om een andere reden komen, stellen zij kinderwens niet aan de orde. Punt van zorg is of de huisarts verwijtbaar is als hij/zij niet aan het stellen van een indicatie voor PCS denkt als iemand met een andere vraagstelling de huisarts bezoekt, als in de toekomstige richtlijn wel vermeld staat de huisarts zou "moeten" verwijzen.

50

Dhr. Repping voegt toe dat er in binnen- en buitenland veel invloed is vanuit de industrie. Zij bieden tests aan zodat er geen medisch specialist meer voor nodig is. Hier ontbreekt dan goede pre- en post counselling bij. Dhr. Van Mil beaamt dat. Hij heeft met een journalist als fictief koppel met kinderwens een commerciële test besteld. Hij bleek voor geen enkele

5 geteste aandoening drager te zijn, hetzelfde gold voor zijn 'partner', wat ook een bedenkelijke uitslag is. Een filmpje hiervan is middels de volgende link te bekijken ([Link](#)). Verder bestaat er ook altijd het risico dat paren uit Nederland wegtrekken naar België ook commercieel aangeboden testen uit te laten voeren. Ook vertelde de heer Van Mil dat hem niet precies duidelijk was waarop hij was getest? En op welke wijze?

Informatie voor de patiënt en informed consent.

10 Mw. Mersy (NGvA) geeft aan dat er al een goede site is met informatie over dragerschap, namelijk <https://www.zanzu.nl/nl>. Vanuit de KNOV wordt gemeld dat de patiënteninformatie echt in begrijpelijke taal moeten worden opgeleverd. Mw. van Vliet (VSOP) geeft als tip ook nog de website www.zwangerwijzer.nl

15 In hoeverre moet het bloed/DNA dat gebruikt is voor een dragerschapstest bewaard blijven, wellicht dat er in de toekomst nogmaals getest kan worden met nieuwe technieken etc.

Overige punten die kort besproken zijn en waar de kerngroep over na zou kunnen denken:

- 20
- Hoe zit het met hoofdbehandelaarschap?
 - Grens voor cascadescreening (prevalentie AR-ziekte, in andere richtlijnen wordt nu 1/60 aangehouden; terecht?)?
 - Verschillende tests per risicogroep (consanguin vs Volendam b.v.)
 - Hoe lang dienen gegevens bewaard te blijven en hoe moet goede dossiervoering eruit zien?

25 Dhr. Van Mil vraagt er nog vragen of opmerkingen voor de rondvraag zijn. Mw. Go geeft aan dat ze het een goede ontwikkeling vindt dat er wordt nagedacht over een richtlijn.

7. Vervolgprocedure

13:15 – 13:20

30 Er wordt gemeld dat er een verslag wordt gemaakt van de bijeenkomst en dat er de gelegenheid is tot commentaar of aanvullingen hierop. De kerngroep zal alle ingebrachte knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken (voor de richtlijn is een vastgesteld budget en tijd beschikbaar). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld en de uitgangsvragen geformuleerd. Alle genodigden ontvangen het
35 vastgestelde raamwerk.

Als de conceptribrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatiegeschikte richtlijn.

40

8. Sluiting

13:20 – 13:30

Prof. van Langen dank iedereen hartelijk voor zijn/haar komst en bedankt dhr. Van Mil voor het modereren van de bijeenkomst. De bijeenkomst wordt om 13:30 uur gesloten.

Bijlage 2 Afkortingen

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACOG	American College of Obstetrics and Gynaecology
AR	Autosomaal recessief
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
CF	Cystic fibrosis
CNV	Copy number variants
ECS	Expanded carrier screening
ESHG	European Society of Human Genetics
EUCS	Expanded universal carrier screening
HbP	Hemoglobinopathieën
IVF	In vitro fertilisatie
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen Beroepsorganisatie van en voor verloskundigen
MCAD	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie
MDO	Multidisciplinair overleg
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS	Next generation screening
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIPD	Niet-invasieve prenatale diagnostiek
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
PCR	Polymerase chain reaction
PDO	Preconceptie dragerschapsonderzoek
PGD	Pre-implantatie genetische diagnostiek
PND	Prenatale Diagnostiek
PIL	<u>Preconceptie Indicatie Lijst</u>
POM project	Preconceptioneel Dragerschapsonderzoek op Maat project
SKMS	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SMA	Spinale musculaire atrofie
Stichting CZB	Stichting contactgroep zwangerschapsbeëindiging
UMC's	Universitair Medische Centra
VIMP	Verspreidings- en implementatie impuls (ZonMw)
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinisch Genetici Nederland
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
VVF	Vereniging voor Fertiliteitsartsen
VUS	Variant of Unknown Significance
WBMV	Wet Bijzondere Medische Verrichtingen
WBO	Wet op het Bevolkingsonderzoek
WES	Whole exome sequencing
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WGS	Whole Genome Sequencing
WPCS	Werkgroep Preconceptie Dragerschapsscreening

Bijlage 3 Disseminatie- en implementatieplan

Inleiding

- 5 Allereerst is de implementatie van de richtlijn PDO de verantwoordelijkheid van alle beroepsgroepen die deze richtlijn hebben geautoriseerd. Het doel van dit implementatieplan is het ondersteunen van het procesmatige en planmatige invoeren van de richtlijn PDO.

Werkwijze

- 10 De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:
- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
 - de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
 - randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
 - mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
 - 15 - mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
 - verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

- Voor iedere aanbevelingen is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een
- 20 onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk
- 25 geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.
- Deze implementatiebijlage geeft een kort overzicht van de wijze waarop barrières geïnventariseerd zijn.

30 Implementatietermijnen

- Voor de aanbevelingen uit module 1 en 3 en een gedeelte van de aanbevelingen uit module 2 geldt dat deze zo snel mogelijk geïmplementeerd moeten zijn. Hierbij adviseert de werkgroep een termijn van één jaar na autoriseren van de richtlijn. Dit betekent dat onderstaande aanbevelingen op 1 april 2021 geïmplementeerd moeten zijn
- 35 door de beroepsgroepen (en de daarbij behorende zorgverleners) die de richtlijn hebben geautoriseerd en het liefst nog eerder.

Module 1:

Voor zorgverleners uit de 1e, 2e en 3e lijn:

- 40
- *Ga bij paren die aangeven een kinderwens te hebben na of zij tot één of meer hoogrisicogroepen behoren met een hogere kans om dragerpaar te zijn.**
 - *Overweeg bij paren die behoren tot hoogrisicogroepen na te gaan of zij een kinderwens hebben.*
 - *Informeert de paren waarvan één of beide partners behoort tot een*
 - 45 *hoogrisicogroep over de beschikbaarheid van preconceptie dragerschapsonderzoek (PDO) en verwijst hen indien gewenst.*
 - *Informeert ouders van kinderen bij wie dragerschap van sikkelcelziekte wordt aangetoond middels de neonatale hielprikscreening over PDO.*

- *Informeer ouders over het (bij toeval) vaststellen van consanguiniteit als dit naar voren is gekomen bij genoombreed diagnostisch onderzoek bij een eerder kind (bv. WES) en biedt hen de mogelijkheid van PDO aan als zij kinderwens hebben.*

5 *Module 2:*

Streef bij het ontwikkelen van een dragerschapstest aandoeningen te includeren die voldoen aan de inclusiecriteria voor het opnemen van een aandoening in een preconceptie dragerschapstest. Hieronder worden aandoeningen verstaan die optreden op de (jonge) kinderleeftijd én:

- 10 • *die gepaard gaan met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking,*
- *en/of gepaard gaande met ernstige pijn*
- *en/of (zeer) gepaard gaan frequente ziekenhuisbezoeken,*
- *en/of waarvoor geen genezende therapie beschikbaar is,*
- *en/of waarvoor in het algemeen een verkorte levensverwachting geldt.*

15

Aanvrager van de dragerschapstest:

Bied paren (evt. individuen) met kinderwens uit hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst de dragerschapstest aan die specifiek voor de desbetreffende groep beschikbaar is (zie stroomschema bladzijde 72).

20

Consanguine paren:

Bied consanguine paren bij voorkeur een brede dragerschapstest aan en bespreek vooraf met het paar over welk soort aandoeningen dragerschap gerapporteerd zal (kunnen) worden.

25

Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden met een verhoogd risico op dragerschap van hemoglobinopathieën:

Voer PDO counseling uit bij individuen/ paren die afkomstig zijn uit deze hoogrisicogroep en volg het stappenplan van de diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie:

30

1. *Bepaal hematologische parameters (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, erythrocyten) , ijzerstatus (ferritine en ijzer) én Hb typering (HPLC).*

2. *Verricht aanvullend DNA diagnostiek naar alfa-thalassemie, indien er sprake is van een microcytair (hypochroom) bloedbeeld, zonder ijzerdeficiëntie, en zonder aanwijzingen voor dragerschap bèta-thalassemie.*

35

3. *Verwijs het paar(individu) voor uitgebreid vervolgonderzoek met DNA diagnostiek naar een afdeling klinische genetica in Nederland als er bij stap 1 en 2 afwijkende uitslagen worden aangetoond passend bij dragerschap van sikkelcelziekte, bèta-thalassemie, andere Hb varianten of passend bij dragerschap van alfa-thalassemie, en indien er een wens is voor PGD of prenatale diagnostiek of het paar hierover geïnformeerd wil worden.*

40

Module 3:

Aanbevelingen voor hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst

45

- *Paren afkomstig uit endemische malaria gebieden met verhoogde kans op hemoglobinopathieën:*

Pas bij voorkeur sequentieel testen toe volgens het stappenplan voor diagnostiek naar dragerschap van hemoglobinopathie (zie module 2). Vaak wordt eerst de vrouw getest.

Testen van de tweede partner (vaak de man) wordt pas ingezet als bij de vrouw dragerschap wordt aangetoond (of vermoed) op basis van Hb typering en hematologische parameters. Er zullen individuele testuitslagen worden gerapporteerd van de geteste personen.

50

- *Paren van Ashkenazi-Joodse afkomst:
Streef naar het parallel inzetten van de dragerschapstest bij beide partners en streef naar het genereren van een parenuitslag indien mogelijk.*

5

- *Paren uit genetisch geïsoleerde gemeenschappen:
Streef naar het parallel inzetten van de dragerschapstest bij beide partners en streef naar het genereren van een parenuitslag indien mogelijk.*

10 *Aanbevelingen voor hoogrisicogroep op basis van consanguiniteit
Streef naar het inzetten van een brede dragerschapstest en het genereren van een parenuitslag indien mogelijk. Bij een WES gebaseerde analyse is een alleen een parenuitslag technisch haalbaar.*

15 *- Test bij sequentieel testen de tweede partner van een paar alleen op dragerschap als bij de eerste partner van dit paar dragerschap wordt aangetoond. Test, indien haalbaar, de tweede partner alleen op dragerschap van die aandoening (het gen) waarvan de eerste partner een drager is gebleken.*

20 *Voor de volgende aanbevelingen dient echter een langer implementatietermijn van drie jaar, of 3-5 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat per 1 april 2023 geïmplementeerd moeten zijn door de beroepsgroepen (en de daarbij behorende zorgverleners) die de richtlijn hebben geautoriseerd en het liefst nog eerder.*

25 *Module 2:*

- *Streef naar een uniforme DNA-dragerschapstest per hoogrisicogroep. Indien meerdere centra een test voor eenzelfde hoogrisicogroep aan willen bieden, stem dan de inhoud van de test onderling af in de landelijke werkgroep WPCS VKGL/VKGN. (Implementatie door VKGL en VKGN)*

30

- *Update de testpanels aan de hand van toegenomen ervaring met de test en kennis uit de literatuur. Implementatie door: Labspecialisten (VKGL) in betreffende UMC afdeling klinische genetica die de test aanbiedt.*

35

- *Overweeg bij nevenbevindingen een multidisciplinair overleg (MDO) in te richten bestaande uit ten minste een klinisch geneticus en een Laboratorium Specialist Klinische Genetica, indien mogelijk aangevuld met een ethicus. Implementatie door: VKGN en UMC's afdelingen klinische genetica.*

Module 4:

40

- *Aanbevelingen over het verwijzersconsult. Implementatie: start scholing door diverse beroepsgroepen.*

- *Aanbevelingen over pre-test counseling (als het niet de klinisch geneticus betreft).*
- *Aanbevelingen over post-test counseling m.b.t. hemoglobinopathieën (als het niet de klinisch geneticus betreft).*

45 *Bovenstaande aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren. De implementatie van bovenstaande aanbeveling kent daarom een langere*

50 *implementatietermijn.*

Implementatieproject aanvragen

De kerngroep is van mening dat de VKGN en de VKGL samen een nieuw project moeten starten om de implementatie van de aanbevelingen in deze richtlijn te vergroten buiten de eigen beroepsgroepen. Hierbij gaat om het bijscholen van onder andere huisartsen, verloskundigen en medisch specialisten m.b.t. herkennen van hoogrisicogroepen bij paren met kinderwens en/of het uitvragen of het paar tot een hoogrisicogroep behoort, het verwijzersconsult en de pre-test counseling waar het niet de klinisch geneticus betreft. Hierbij moet door VKGN/VKGL samenwerking worden gezocht met het NHG, KNOV, NVOG, NVK, Erfocentrum, VSOP en andere relevante partijen.

Doel van het nieuwe project is om tijdens de bijscholing o.a. aandacht te besteden aan hoe zorgverleners kunnen uitvragen of iemand tot een hoogrisicogroep behoort. Daarnaast is het belangrijk om bewustwording te creëren voor dit onderwerp zodat zorgverleners uit alle beroepsgroepen bekend raken met de mogelijkheid van het aanbieden van PDO en PDO aan hoogrisicogroepen in het bijzonder. Voor dit implementatieproject kan gebruik gemaakt worden van materialen en casuïstiek die eerder ontwikkeld en gebruikt zijn bij nascholingen rond dit thema in het kader van het door ZonMw gefinancierde POM project).

Bespreken van nieuwe dragerschapstests in de Werkgroep Preconceptie Dragerschapsscreening

De kerngroep adviseert om nieuw aangeboden dragerschapstests of aanpassingen van huidige dragerschapstests voor hoogrisicogroepen te bespreken in de vergaderingen van de landelijke Werkgroep Preconceptie Dragerschapsscreening. Op die manier kan in de gaten gehouden worden of/welke centra tests aanbieden voor welke hoogrisicogroepen en overlap voorkomen.

Impact op zorgkosten

De impact op de zorgkosten worden toegelicht in de Budget Impact Analyse (bijlage 5). Hier is een schatting te vinden van de verandering van de zorgkosten.

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (VKGN, VKGL), de VSOP, Patiëntenfederatie Nederland

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften (vakbladen en wetenschappelijke bladen), relevante websites, op social media en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, onder andere voor verwijzers en aansluiten bij bestaande bij- en nascholing.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/websites/keuze hulpen

Tijdens het richtlijnproces wordt Thuisartsinformatie opgesteld behorende bij deze richtlijn.

De kerngroepleden nemen de verantwoordelijkheid op zich om informatie op onderstaande websites voor doelgroep en professionals aan te (laten) passen op basis van de inhoud van deze richtlijn:

- Informatiepagina's UMC's over klinische genetica en in het bijzonder PDO
- www.vkgl.nl/nl/
- www.artsengenetica.nl (medisch professionals, niet-genetici)
- www.huisartsengenetica.nl/info/dragerschapstesten (huisartsen)
- 5 • www.benikdrager.nl
- www.erfelijkheid.nl
- www.zwangerwijzer.nl/
- www.strakswangerworden.nl/vraag-antwoord/erfelijkheid
- [Flyer 'Wil je zwanger worden' \(VIMP ZonMw product POM project\)](#)
- 10
- De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals*
- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- 15 - Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de ontwikkelde Thuisartsinformatie.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.
- 20
- De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepel)organisaties van ziekenhuisbestuurders, IGZ)*
- Ten aanzien van de financiering van de zorg voor patiënten die in aanmerking komen voor PDO, wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de
- 25 aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.
- Van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt
- 30 voorgeschreven zullen vergoeden, daar het reeds bestaande medische indicaties voor genetisch onderzoek betreffen. De "sterk geformuleerde aanbevelingen" in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.
- 35
- Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten*
- Toevoegen van de richtlijn aan de Richtlijndatabase. Het implementatieplan wordt opgenomen bij de richtlijn op de Richtlijndatabase.
- 40
- Achtergrondinformatie*
- In het voorbereidingsproces van deze richtlijn heeft Dr. Marleen Jansen (post doc Community Genetics) interviews afgenomen bij verschillende betrokken vertegenwoordigers van beroepsgroepen (één verloskundige, één huisarts, één klinisch geneticus, één kinderarts (interview afgenomen na de conferentie van 21/9/2018) en twee gynaecologen). Deze betrokkenen hebben de volgende barrières geïdentificeerd:
- 45 • **Maatschappelijk draagvlak:** de meeste mensen zijn niet bekend met het onderwerp. Er is daarom nog nauwelijks vraag naar PDO. Daarnaast belangrijk te blijven benadrukken dat kinderen met een zeldzame aandoening de best mogelijke zorg zullen blijven ontvangen.
- **Doelgroep tijdig bereiken,** hoe doe je dat? Tot nu toe is er weinig media-aandacht bijvoorbeeld. Mensen worden preconceptioneel niet gezien.
- 50

- **Draagvlak en bewustzijn van de beroepsgroepen**, hoe is dat? Als het gedragen wordt door de verschillende beroepsgroepen is de motivatie voor bijscholing ook hoger en komt er ook meer bewustwording. Die is er nu niet of nauwelijks. PDO heeft geen prioriteit en het is onbekend welke testmogelijkheden er zijn en voor wie.
- Professionals die de **relevantie van PDO** minder zien: moeten we hier zoveel geld aan uitgeven? Wat levert het op?
- De kennis ligt vooral bij de VKGN/VKGL. Daarbuiten is het nauwelijks bekend en is **scholing nodig**. Ook voor het creëren van bewustwording en bespreekbaar maken van PDO.
- **Verwijzing nodig** creëert drempel: Verloskundige of huisarts kan het misschien bespreken, maar een **test aanvragen** (behalve voor HbP) moet altijd via klinische genetica. Hoe en wanneer doorverwijzen? Hoe zit het met wachtlijsten bij de klinische genetica?
- **Toegankelijkheid**: Wordt PDO verzekerd? Aanvullend of basispakket? Tijd en geld (vergoeding PDO buiten de hoogrisicogroepen en bekostiging Preconceptiezorg i.h.a.) blijven een probleem.
- **Politiek draagvlak**, hoe is dat? Tot nu toe is aangegeven vanuit het Ministerie van VWS dat het onderwerp wordt overgelaten aan het veld. Dan is de vraag wie zich verantwoordelijk voelt om het op te pakken.
- **Samenwerking**: Wie doet wat? Wie neemt welke rol en verantwoordelijkheden op zich. Als dit niet duidelijk is dan blijft het liggen.



Overgenomen met toestemming uit presentatie Dr. Marleen Jansen tijdens invitational conference PCS (21-09-2018)

Bijlage 4 Kennislacunes

Deze bijlage komt bij elke module in de Richtlijndatabase te staan onder Aanverwante items onder 'Onderzoek'.

5

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Preconceptie Dragerschapsonderzoek' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Module 1 Hoogrisicogroepen:

- Onderzoek is nodig om vast te stellen welke andere hoogrisicogroepen op basis van de gestelde definitie in aanmerking komen voor PDO.
- Het is onvoldoende onderzocht wat voor zorgprofessionals belemmerend en bevorderende factoren zijn om 1) bij paren die aangeven een kinderwens te hebben na te gaan of zij tot één of meer hoogrisicogroepen behoren, 2) bij hoogrisicogroepen na te gaan of zij een kinderwens hebben, en 3) de doelgroep te informeren over PDO.
- Het is niet bekend of de voorgestelde strategieën (zorgverleners, setting) om hoogrisicogroepen te informeren over de beschikbaarheid van PDO ook de beste zijn. Dit zal in de praktijk onderzocht moeten worden.

Module 2 Tests per indicatie, criteria:

- Het is onvoldoende bekend welke criteria het beste gebruikt kunnen worden om te bepalen welke ziekten per hoogrisicogroep geïnccludeerd moeten worden.
- Het is mogelijk dat het in de toekomst kosten-technisch aantrekkelijker wordt om éénzelfde test voor alle hoogrisicogroepen aan te bieden i.p.v. verschillende tests per groep. Echter is het niet bekend wat de bezwaren en voordelen van zo'n test zijn en voorkeuren zijn voor aanvragers en doelgroepen.
- Het is onvoldoende bekend wat de verschillen zijn tussen tests die worden aangeboden per hoogrisicogroep en wat de redenen zijn van die verschillen.

Module 4 pre- en post-test counseling

- Het is onbekend hoe uitgebreid een nevenbevinding bij PDO (zie definitie) besproken dient te worden in de pre-test counseling. Daarnaast is het onduidelijk wat paren vinden van zo'n uitslag, wat de psychosociale impact is en wat ze ermee doen.
- Het is onvoldoende onderzocht wat de psychosociale impact is van het inzetten van brede testen bij de hoogrisicogroepen (als ook (in de toekomst) de algemene populatie). Ook is onvoldoende bekend hoe deelnemers het aanbod en de zorg ervaren (informatievoorziening, pre- en post-test counseling), wat dragerschap met hen doet en of zij zelf voorkeur geven aan een smalle of een brede test.
- Daarnaast is onbekend hoe PDO op relatief minder ernstige aandoeningen ervaren wordt door verschillende beroepsgroepen (zorgprofessionals) en de doelgroep zelf.

Bijlage 5 Budget Impact Analyse

Budget Impact Analyse bij de Richtlijn Preconceptioneel dragerschapsonderzoek

5 Deze budget impact analyse (BIA) behoort bij de richtlijn Preconceptioneel dragerschapsonderzoek (PDO) voor hoogrisicogroepen, waarin aanbevelingen worden gedaan over dragerschapsonderzoek bij paren met een hoger dan gemiddelde kans om een drager en/of dragerpaar te zijn van één of meer (specifieke) autosomaal recessieve ziekten ten opzichte van het risico dat een willekeurig paar uit de gehele bevolking heeft op die ziekte(n), op basis van etnische en/of geografische afkomst en/of consanguiniteit.

10 Deze BIA geeft in aanvulling op deze richtlijn een globale schatting van het financiële effect van implementatie van deze aanbevelingen uit de richtlijn op de kosten in de ziekenhuiszorg (UMC's) op landelijk niveau. Het gaat om een schatting van de impact op korte termijn, ongeveer de eerste vijf jaar na publicatie van de richtlijn. Hiervoor zijn gegevens over de kosten van de interventie (preconceptioneel dragerschapsonderzoek) vermenigvuldigd met
15 de omvang van de populatie die naar verwachting jaarlijks de interventie zal krijgen aangeboden. Bij een BIA wordt in principe een inschatting gemaakt van de verwachte verandering, in dit geval de verwachte verandering (toename) in het aantal mensen c.q. paren dat jaarlijks een dragerschapstest zal verrichten, waarbij voor de meeste paren /
20 individuen zal gelden dat er eerst een afspraak zal plaatsvinden bij een klinisch geneticus voor counseling, en voor een deel van de paren/individuen eerst gestart kan worden met biochemische testen en bepaling van hematologische parameters via de huisarts of verloskundige. Om de verwachte toename te schatten zijn gegevens nodig over het aantal mensen dat tot de doelgroep behoren die in aanmerking komen preconceptioneel
25 dragerschapsonderzoek, het huidige gebruik en de verwachte toename in de nabije toekomst, na invoering van de aanbevelingen.

De verwachting is dat de aanbevelingen in deze richtlijn zullen leiden tot een netto uitbreiding van het aantal consulten (genetische counseling/complexere
30 erfelijkheidsvoorlichting en -advies) en genoomdiagnostische verrichtingen (dragschapstests) ten opzichte van de huidige situatie bij met name drie specifieke hoogrisicogroepen:

- paren uit endemische malaria gebieden met een verhoogd risico op hemoglobinopathieën
- 35 - paren van de Ashkenazi-Joodse afkomst
- consanguine paren

Details over deze populaties, het verhoogde risico dat zij hebben en de aanbevelingen voor deze doelgroepen staan in de richtlijn. In de richtlijn worden ook aanbevelingen gedaan over een vierde hoogrisicogroep, namelijk founderpopulaties zoals Volendam. In Volendam
40 bestaat al een aanbod van PDO, zodat geen belangrijke toename worden verwacht. Voor de andere founderpopulaties zijn onvoldoende gegevens voorhanden, maar gezien de grootte van deze populaties worden hierbij geen grote verschuivingen verwacht. Daarom zijn deze populaties niet meegenomen in deze BIA.

In de richtlijn wordt ook de mogelijkheid beschreven om PDO uit te voeren als één partner uit een risicopopulatie komt en van de andere niet uitgesloten kan worden dat deze uit
45 dezelfde populatie afkomstig is. Deze BIA is echter beperkt tot paren waarbij beide ouders uit dezelfde risicopopulatie afkomstig zijn.

De verwachte kosten zijn berekend door de omvang van de specifieke hoogrisicogroep die in
50 aanmerking komt voor PDO te vermenigvuldigen met het percentage dat PDO krijgt aangeboden, de verwachte uptake (het percentage paren dat gebruik zal maken van het aanbod) en de gemiddelde kosten van PDO per paar, bestaande uit genetische

counseling/complexe erfelijkheidsvoorlichting en -advies en genoomdiagnostische verrichtingen (dragerschapstest). De gemiddelde kosten per paar zijn gebaseerd op de daarvoor geldende tarieven.

- 5 Het bleek niet eenvoudig een goede schatting te maken van de omvang van de drie populaties en de mogelijke verandering daarin. Er zijn maar zeer beperkt gegevens beschikbaar over de omvang van deze populaties en het aantal mensen dat in de huidige situatie getest wordt. Uiteindelijk is, op basis van de beschikbare gegevens, voor elk van de drie populaties een iets andere insteek gekozen voor het schatten van de omvang van de populatie.
- 10

Paren uit endemische malaria gebieden met verhoogd risico op hemoglobinopathieën: omvang populatie

- De populatie met een verhoogd risico op hemoglobinopathieën wordt momenteel nog weinig verwezen voor PDO. In de analyse is een schatting gemaakt van het aantal paren dat in aanmerking zou komen voor verwijzing en dragerschapsonderzoek. Het gaat hierbij om mensen die zelf of wiens (voor)ouders oorspronkelijk afkomstig zijn uit Afrika, De Antillen, het Caribisch Gebied, Suriname, landen rondom de Middellandse Zee (o.a. Turkije en Marokko), Nabij- en Midden-Oosten (o.a. Syrië, Irak, Iran, Afghanistan), Soedan, China, Hong Kong, India en Zuidoost-Azië.
- 15
- 20

- We zijn bij de analyse uitgegaan van het aantal kinderen dat jaarlijks wordt geboren bij ouders met een niet-westerse migratieachtergrond. Het aantal levend geboren kinderen bij een vrouw met een niet-westerse migratieachtergrond was in 2018 ruim 35.000 (CBS). Van alle nieuwgeboren kinderen in Nederland in 2018 was ongeveer 45% sprake van geboorte van het eerste kind (CBS). De schatting van het aantal geboortes per jaar van een eerste kind bij een moeder met een niet-westerse achtergrond is 16.000. Het aantal hoogrisicoparen voor hemoglobinopathieën bij hun nageslacht ligt naar schatting tussen de 16.000 en 35.000. Het gemiddelde van deze twee getallen is meegenomen in het hoofdscenario van de BIA. De waarden 16.000 en 35.000 zijn meegenomen als lage en hoge schatting in alternatieve scenario's.
- 25
- 30

- De werkgroep schat dat de eerste jaren na het verschijnen van deze richtlijn slechts een klein deel van de paren met kinderwens PDO aangeboden zal krijgen (5-10%, oplopend naar 30% 5 jaar na het verschijnen van de richtlijn). Hiervan zal naar verwachting ca 50% ook daadwerkelijk komen of zich laten verwijzen voor PDO.
- 35

- De eerste stap van het dragerschapsonderzoek naar dragerschap van hemoglobinopathieën is onderzoek naar biochemische (Hb typering) en hematologische parameters. Dit onderzoek kan in de eerstelijns worden uitgevoerd. De werkgroep schat dat ongeveer bij de helft van de populatie dit onderzoek in de eerstelijns zal worden uitgevoerd (50%). Alleen indien beide partners op basis van deze uitslagen drager blijken te zijn van een hemoglobinopathie en zij geïnformeerd willen worden over de mogelijke reproductieve opties, wordt het paar verwezen naar een klinisch geneticus voor counseling. De resterende groep (50%) zal voor de eerste stap in het dragerschapsonderzoek (onderzoek naar biochemische en hematologische parameters) verwezen worden naar de klinisch geneticus.
- 40
- 45

- Indien beide partners op basis van deze uitslagen drager lijken te zijn van een hemoglobinopathie en zij tijdens een zwangerschap prenatale diagnostiek zouden wensen of wanneer zij een PGD behandeling wensen, dient het aangetoonde dragerschap bevestigd te worden middels DNA diagnostiek bij hen beiden.
- 50

De schattingen van het aantal mensen uit deze hoogrisicogroep dat drager is van sikkelcelziekte of bèta-thalassemie ongeveer 1 op 10 is. Het aantal paren waarbij beide ouders drager is, ligt dan naar schatting op 1 op 100.

- 5 Dit betekent dat naar schatting jaarlijks tussen de 2 en 26 dragerparen verwezen zullen worden naar een klinisch geneticus voor counseling en DNA-onderzoek (tabel 2a). Daarnaast zullen naar verwachting tussen 200 en 2625 paren voor de eerste stap in het dragerschapsonderzoek (onderzoek naar biochemische en hematologische parameters) naar de klinisch geneticus komen (tabel 2b).

10

Tabel 1 Variabelen paren met verhoogd risico op hemoglobinopathieën

Variabele	Waarde	Bron
Aantal levend geboren kinderen (2018)	168.525	CBS
% geboren kinderen dat 1 ^e kind is	45%	CBS
Aantal levend geboren kinderen bij vrouw met niet-westerse migratieachtergrond (2018)	35.687	CBS
% paren in deze hoogrisicogroep aan wie mogelijkheid tot counseling/ testen zal worden aangeboden of die zelf hierom zal vragen	5%-30%, 5% in het 1 ^e jaar na verschijnen richtlijn; oplopend naar 10% in jaar 2-3, 20% in jaar 4 en 30% in jaar 5	Inschatting werkgroep
% van paren dat zich na het verwijzersconsult naar de klinische genetica laat verwijzen voor daadwerkelijk PDO	50%	Inschatting werkgroep
% dragerschap SCD of bèta- thalassemie (individu)	1 op 10	inschatting werkgroep
% paren bij wie eerste stap van het dragerschaponderzoek (biochemische en hematologische parameters) in eerstelijns wordt uitgevoerd	50%	inschatting werkgroep

Tabel 2a Aantal verwachte verwijzingen van dragerparen met hoogrisico op hemoglobinopathieën voor counseling en DNA diagnostiek per jaar

15

Scenario	jaar				
	2020	2021	2022	2023	2024
Hoofdscenario	3	6	6	13	19
Schatting omvang hoogrisico populatie laag	2	4	4	8	12
Schatting omvang hoogrisico populatie hoog	4	9	9	18	26

Tabel 2b Aantal verwachte paren met hoogrisico op hemoglobinopathieën voor eerste stap dragerschapsonderzoek (biochemische en hematologische) bij klinisch geneticus

Scenario	jaar				
	2020	2021	2022	2023	2024
Hoofdscenario	313	625	625	1250	1875
Schatting omvang hoogrisico populatie laag	200	400	400	800	1200
Schatting omvang hoogrisico populatie hoog	438	875	875	1750	2625

20

5

Ashkenazi-Joodse gemeenschap: omvang van deze hoogrisicogroep

Ten aanzien van de Ashkenazi-Joodse gemeenschap is door de werkgroep aangegeven dat in de huidige situatie de populatie rondom Amsterdam mogelijk al voldoende bekend is met PDO. Een deel van hen laat zich reeds verwijzen naar een klinisch genetisch centrum en een

10

deel laat zich testen in het buitenland (Israël, USA). De verwachte uitbreiding van de populatie zit dus vooral in de populatie buiten Amsterdam. In de analyse is geprobeerd een schatting te maken van de omvang van de relevante populatie die niet in de buurt van Amsterdam woonachtig is.

15

Een schattingen van de omvang van deze populatie is gemaakt met behulp van gegevens uit de POM-studie, beschreven in het proefschrift van Holtkamp (2017). Met behulp van CBS-gegevens over de leeftijdsopbouw in de algehele Nederlands populatie is een schatting gemaakt van de omvang van de populatie in de leeftijd 20-30 jaar (12,7%). Aanname voor deze BIA is dat het merendeel van deze populatie (90%) trouwt binnen eigen gemeenschap.

20

Dat geeft een schatting van de omvang van het aantal paren in de leeftijd 20-30 jaar, wonend buiten Amsterdam van ca 800-1200. Omdat we een schatting willen maken van het aantal paren dat jaarlijks in aanmerking zou komen voor PDO en we er in deze analyse vanuit gaan dat een koppel éénmaal komt, hebben we een smalle leeftijdsrange gehanteerd.

25

Deze berekening geeft waarschijnlijk een overschatting van het aantal paren dat jaarlijks in aanmerking komt voor dragerschapsonderzoek en daadwerkelijk PDO aangeboden zal krijgen en daarmee een overschatting van de verwachte landelijke kosten.

30

De werkgroep schat dat de eerste jaren na het verschijnen van deze richtlijn slechts een klein deel van de paren met een Ashkenazi Joodse afkomst met kinderwens (5-10%, oplopend naar 30% 5 jaar na het verschijnen van de richtlijn) daadwerkelijk PDO aangeboden zal krijgen. Holtkamp (2017) rapporteert dat 57-80% van de mensen die PDO krijgt aangeboden van plan is zich te laten testen. Dit betekent dat naar schatting jaarlijks een toename is van tussen de 54 tot 254 paren voor PDO bij een klinisch geneticus (tabel 4).

35

Tabel 3 Variabelen Ashkenazi-Joods populatie

Variabele	Waarde	Bron
Omvang Ashkenazi-Joods populatie	33.300 – 50.000	Holtkamp 2017
% joodse populatie wonend in Amsterdam	58%	Holtkamp 2017
Omvang populatie buiten Amsterdam	14.000-21.000	Holtkamp 2017
Leeftijdsopbouw nl populatie, % 20-30 jaar	12.7%	CBS
% paren in deze hoogrisicogroep aan wie mogelijkheid tot counseling/ testen zal worden aangeboden of die zelf hierom zal vragen	10-30%; 10% in 1 ^e tot 3 ^e jaar na verschijnen richtlijn; oplopend naar 20% in jaar 4 en 30% in jaar 5	Inschatting werkgroep
% joodse populatie met plannen voor gezin dat van plan is zich te laten testen	57%	Holtkamp 2017
% joodse populatie met plannen voor gezin dat twijfelt om zich te laten testen	22%	Holtkamp 2017

% drager van een autosomaal recessieve aandoening	20%	Holtkamp 2017
---	-----	---------------

5 Tabel 4 Aantal verwachte extra paren per jaar voor PDO bij Ashkenazi-Joodse paren

Scenario	jaar				
	2020	2021	2022	2023	2024
Hoofdscenario	68	68	68	136	204
2. Schatting omvang populatie laag	54	54	54	109	163
3. Schatting omvang populatie hoog	82	82	82	163	254
4. Percentage uptake laag	57	57	57	114	171
5. Percentage uptake hoog	80	80	80	160	240

Consanguine paren: omvang van deze hoogrisicogroep

- 10 Het aantal consanguine paren dat jaarlijks in aanmerking komt voor dragerschapsonderzoek is lastig te schatten. Het aantal huwelijken tussen bloedverwanten dat in een jaar gesloten wordt lijkt een redelijke benadering voor het aantal ouderparen dat in aanmerking komt voor dragerschapsonderzoek. Op dit moment wordt echter niet meer geregistreerd hoeveel huwelijken of partnerschappen er voltrokken worden tussen bloedverwanten. In 1980-1982 werd dit nog wel geregistreerd. Bij 0,6% van het aantal gesloten huwelijken was er sprake van een huwelijk tussen bloedverwanten. Als we dit percentage zouden combineren met het aantal huwelijken en geregistreerd partnerschappen in 2018, zou dat overeenkomen met 49 huwelijken of partnerschappen tussen bloedverwanten. Dit aantal is echter veel lager dan het aantal paren dat in de huidige situatie jaarlijks al gezien wordt voor preconceptioneel dragerschapsonderzoek (zie verderop). Waarschijnlijk is het percentage huwelijk tussen bloedverwanten inmiddels hoger vanwege de veranderde samenstelling van de bevolking door immigratie uit niet-westerse landen waarin consanguine verbintenissen gebruikelijk zijn. Uit onderzoek is bijvoorbeeld gebleken dat bij mensen van Turkse of Marokkaanse afkomst het percentage huwelijk tussen bloedverwanten 10 jaar geleden veel hoger was dan bij de autochtone populatie (Generation R-onderzoek in Rotterdam; Bron: RIVM rapport 25 2007). Uitgaande van de tegenwoordige samenstelling van de Nederlandse populatie en deze cijfers over het percentage huwelijken tussen bloedverwanten bij specifieke bevolkingsgroepen leidt tot een schatting van ca 1,3% van het aantal gesloten huwelijken was er sprake van een huwelijk tussen bloedverwanten. Dit komt overeen met ca 107 consanguine huwelijken en partnerschappen in 2018. Echter, ook dit aantal lijkt laag in vergelijking met cijfers over het aantal consanguine paren dat in de huidige situatie gezien wordt voor preconceptioneel dragerschapsonderzoek. Deels kan dit verklaard worden door de consanguine paren die voor PDO verwezen worden pas nadat zij een kind hebben gekregen met een gebleken autosomaal recessieve aandoening.
- 35 Van de drie UMCs waar PDO bij consanguine paren wordt uitgevoerd, zijn gegevens verkregen over het aantal counseling en tests dat in huidige situatie worden uitgevoerd. In deze drie centra zijn ca. 115-140 paren getest. Hierbij is aangegeven dat naar verwachting minstens 80% van de paren die gecounseld is, ervoor kiest zich te laten testen. Dat komt overeen met ca 140-170 paren jaarlijks gecounseld worden. Inschatting van de werkgroep is dat op dit moment zeker nog niet alle consanguine paren voor preconceptioneel dragerschapsonderzoek worden verwezen.
- 40

Voor de berekeningen van het aantal paren dat jaarlijks wordt gezien in het kader van preconceptioneel dragerschapsonderzoek is bij deze berekeningen uitgegaan van de aantallen in de drie centra en de inschatting van de werkgroepleden (range 140 – 200 paren). Dit is dus een onderschatting van het verwachte pare dat per jaar gezien zal worden.

5 Bij de berekeningen is daarom uitgegaan van 100% uptake. De verwachting is dat het aantal paren in de toekomst zal toenemen. In de analyses is uitgegaan van een toename van 10% per jaar.

10 Tabel 5 Aantal (verwachte) paren per jaar voor PDO bij consanguine paren

Scenario	jaar				
	2020	2021	2022	2023	2024
Hoofdscenario	170	187	206	226	249
2. Schatting omvang populatie laag	140	154	169	186	205
3. Schatting omvang populatie hoog	200	220	242	266	293

Gemiddelde kosten preconceptioneel dragerschapsonderzoek

- Voor de berekenen van de gemiddelde kosten van PDO bij individuen en paren met kinderwens zijn de geldende tarieven volgens de NZA gehanteerd (Zie tabel 6). Voor elk van de drie populaties zijn de gemiddelde kosten per paar uitgerekend (zie bijlagen). Bij de kosten voor counseling is uitgegaan van het tarief voor (middelmatig) complexe counseling bij een afdeling klinische genetica. Bij de berekeningen van de gemiddelde kosten is ervan uitgegaan dat paren binnenkomen met een verwijsindicatie voor counseling. Dat betekent dat bij ieder paar een middelmatig complexe counseling plaatsvindt en in rekening gebracht wordt. In de huidige praktijk komen echter paren nu vaak al met een andere reden bij de klinisch geneticus (zoals de geboorte van een kind met een autosomaal recessieve aandoening, zie boven), waardoor dit deel voor counseling over dragerschapsonderzoek in een dergelijke situatie niet extra gedeclareerd wordt.
- 25 In de berekeningen is ervan uitgegaan dat na het eerste gesprek het merendeel van de paren (90%) ervoor kiest zich te laten testen.

- Bij consanguine paren is bij de berekening uitgegaan van het inzetten van een brede dragerschapstest bij beide partners tegelijk (WES). Bij de andere hoogrisicogroepen op basis van etnische en/of geografische afkomst is bij de berekening uitgegaan van een meer gerichte, smallere test. Bij de hoogrisicogroep voor hemoglobinopathieën, bestaat de test uit meerdere stappen. Bij het berekenen van de gemiddelde kosten van preconceptioneel dragerschapsonderzoek is voor paren uit de Ashkenazi-Joodse gemeenschap en paren met verhoogd risico op hemoglobinopathieën uitgegaan van sequentieel testen van beide (aanstaande) ouders.
- 35

- De kosten van eventuele reproductieve vervolgstappen (zoals PND en PGD), die dragerparen ter beschikking staan voorafgaand aan of tijdens de zwangerschappen, zijn niet meegenomen in de berekeningen. De kosten die naar verwachting niet gemaakt zullen worden als gevolg van de maatregelen die ouders mogelijk zullen nemen ter vermindering van de geboorte van een aangedaan kind, zijn ook niet meegenomen in de berekening.
- 40

Tabel 6 Tarieven PDO

Omschrijving	tarief / bedrag
Erfelijkheidsonderzoek middelmatig complex Klinische genetica (counseling)	€ 1.610,23
Moleculair onderzoek om vast te stellen of iemand drager is van	€ 551,11

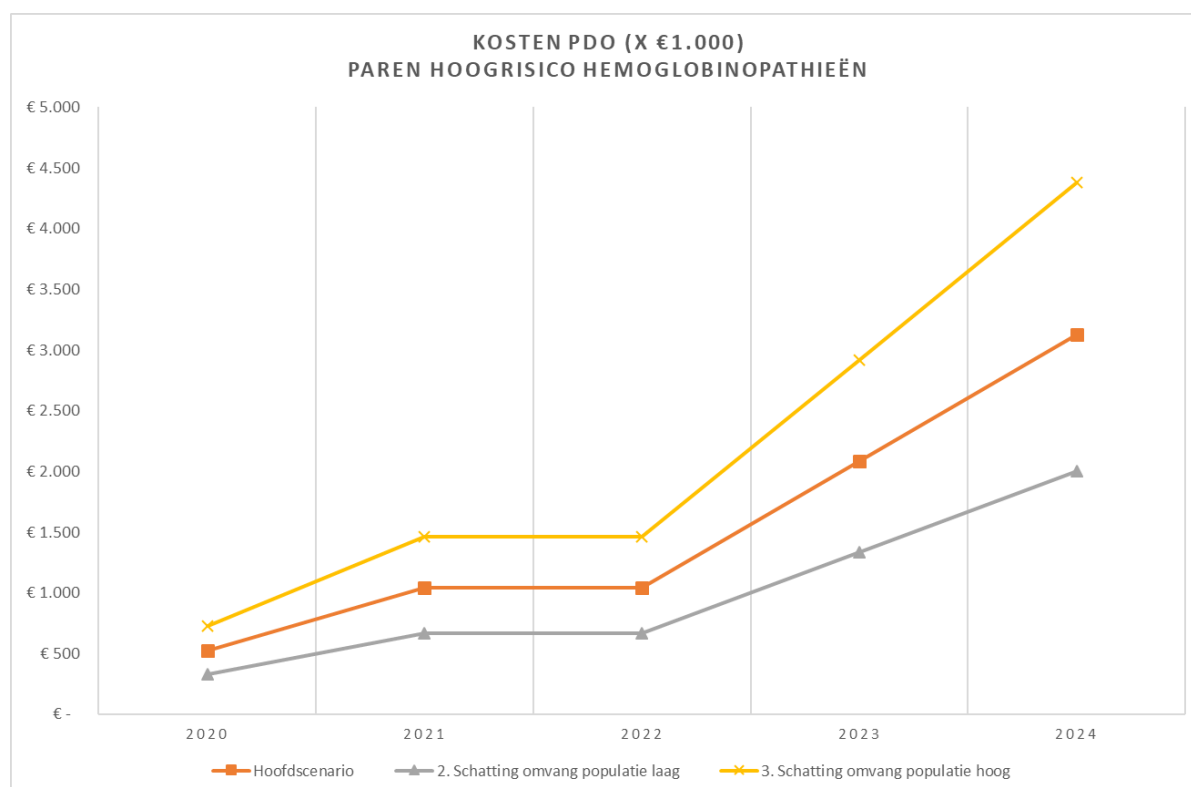
een specifiek gedefect (gericht dragerschapsonderzoek)	
Moleculair onderzoek naar pathogene overgeërfde of de novo mutaties in het exoom (dragerschapsonderzoek breed)	€ 1.772,29
Onderzoek hematologische parameters (screening hemoglobinopathiën - eerstelijns)	€40 - €80
Bevestigingstest hemoglobinopathiën; DNA diagnostiek	€800

Schatting landelijke jaarlijkse kosten dragerschapsonderzoek

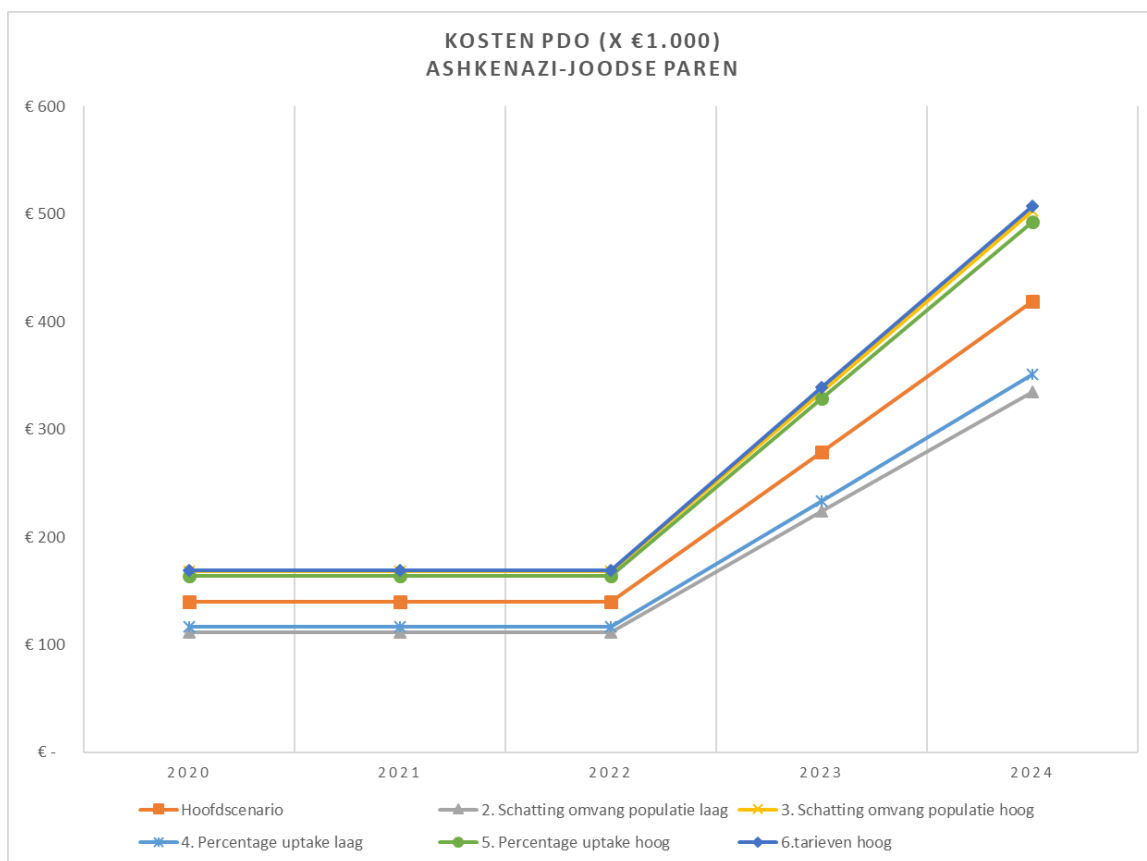
- 5 Zoals hierboven is beschreven is de toename in de omvang van de populatie dat verwezen wordt voor PDO moeilijk te schatten. Verder zal het percentage van de doelgroep aan wie PDO wordt aangeboden naar verwachting met de jaren toenemen na geleidelijke implementatie van de aanbevelingen uit de richtlijn. Dus er is grote onzekerheid bij deze schattingen van de landelijke jaarlijkse kosten van dragerschapsonderzoek bij de drie geselecteerde populaties. De resultaten van de BIA zijn weergegeven als de verwachte
- 10 jaarlijkse (extra) kosten uitgaande van verschillende scenarios en zijn alleen gerapporteerd in figuren.

- 15 Bij de geschatte kosten is uitgegaan van een minimum en een maximum schatting voor de omvang van de populatie dat in aanmerking komt voor PDO, het percentage paren dat PDO krijgt aangeboden, en het percentage paren dat zich daadwerkelijk laat testen (uptake), alsmede met de gemiddelde kosten voor dragerschapsonderzoek (=erfelijkheidsvoorlichting en DNA) per paar.

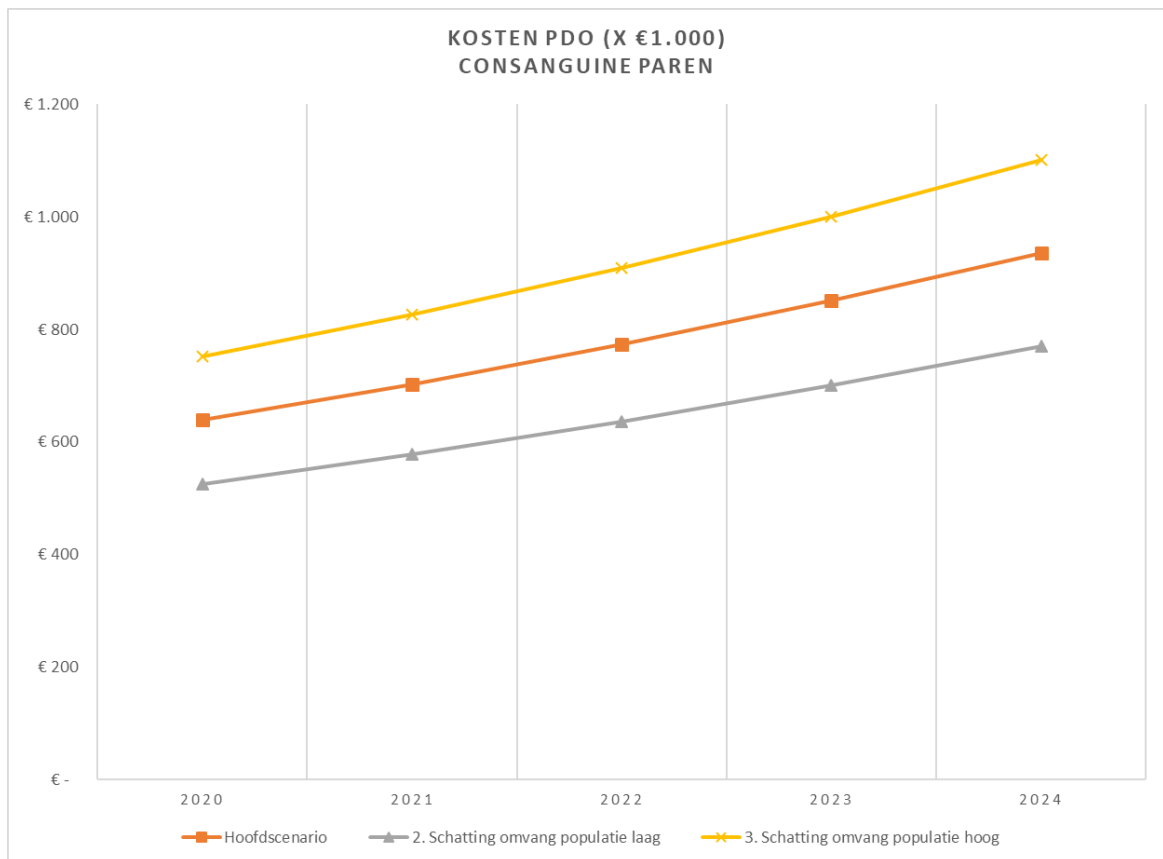
- 20 Voor de gemiddelde kosten voor dragerschapsonderzoek bij Ashkenazi-Joodse paren zijn twee scenario's doorgerekend op basis van de te hanteren strategie bij testen: beide ouders parallel testen (maximum schatting) of de ouders sequentieel testen (minimum schatting).



- 25 **Figuur 1. Schatting van de jaarlijkse landelijke kosten van PDO bij paren hoogrisico op hemoglobinopathiën, gebaseerd op hoge en lage schattingen voor de omvang van de populatie.**



5 *Figuur 2. Schattingen van de toename in de jaarlijkse landelijke kosten van PDO bij Ashkenazie-Joodse paren, gebaseerd op hoge en lage schattingen voor de omvang van de populatie, het % uptake en de gemiddelde kosten voor dragerschapsonderzoek per paar.*



Figuur 3. Schattingen van de jaarlijkse landelijke kosten van preconceptioneel dragerschapsonderzoek (PDO) bij consanguine paren, gebaseerd op hoge en lage schattingen voor de omvang van de populatie.

5

Kostenvermindering/Besparingen

De kosten van het PDO zijn maar één kant van de medaille. De kosten die naar verwachting niet gemaakt zullen worden als gevolg van de maatregelen die ouders mogelijk zullen nemen ter vermijding van de geboorte van een aangedaan kind, zijn niet meegenomen in de berekening.

10

Vanuit ethisch oogpunt is het van belang te benadrukken dat PDO als doel heeft reproductieve keuzemogelijkheden te bieden aan (aanstaande) dragerparen. Preventie van de geboorte van een aangedaan kind is niet het primaire doel van PDO. Echter, gebleken is dat dragerparen met een sterk verhoogd risico van 25% op het krijgen van een aangedaan kind met een ernstige autosomaal recessieve aandoening, vaak kiezen voor opties als afzien van kinderen, prenatale diagnostiek tijdens een zwangerschap of pre-implantatie genetische diagnostiek. Preventie is hierbij dus geen doel, maar wel vaak een gevolg van PDO en zal dientengevolge tot besparing in zorgkosten leiden. Beauchamp (2019) heeft een studie uitgevoerd naar de klinische impact en kosteneffectiviteit van dragerschapsonderzoek. In hun analyse zijn de mogelijk besparingen in kosten gerelateerd aan enkele aandoeningen zoals hemoglobinopathiën (oa. β -chain hemoglobinopathies) meegenomen. Bij een aantal aandoeningen zijn de zorgkosten erg hoog. De levenslange kosten voor bijvoorbeeld hemoglobinopathiën zijn hierin geschat op \$528,054 (Beaucamp 2019).

15

20

25

Discussie

- In een BIA wordt een inschatting gemaakt van de kosten die gepaard gaan met een verwachte verandering (toename) in het aantal mensen dat jaarlijks een door een klinisch geneticus gezien wordt (counseling) en vervolgens kiest voor PDO. Om de verwachte toename in kosten te kunnen schatten zijn gegevens nodig over het aantal mensen dat in huidige situaties gezien en getest wordt en welk aantal verwacht wordt in de nabije toekomst, na invoering van de aanbevelingen. Beide gegevens waren lastig te schatten voor de betreffende populaties. Omdat gegevens over het aantal mensen met dragerschap veelal niet beschikbaar zijn, is er een grote mate van onzekerheid bij de gemaakte schattingen van de omvang van de populatie die in aanmerking komt voor PDO.
- Daarnaast is er grote onzekerheid in de schatting van het percentage paren dat in aanmerking komt voor PDO en een verwijzersconsult krijgt. De verwachting is dat dit percentage erg laag is kort na het verschijnen van de richtlijn maar wel zal toenemen in de jaren daarna. De resultaten laten zien dat variatie in dit percentage uptake een grote invloed hebben op de schatting van het aantal paren dat te verwachten is. Daarmee niet goed mogelijk te schatten welke toename te verwachten is in het aantal paren dat het komend jaar zal verwezen wordt voor dragerschapsonderzoek. De gepresenteerde aantallen en kosten in de verschillende scenario's geven een range van mogelijke uitkomsten, waarbij de waardes bij sommige populaties sterk uiteenlopen.
- In deze analyse zijn schattingen gemaakt voor aantallen en kosten op landelijk niveau. Op regionaal niveau zullen grote verschillen mogelijk zijn. De impact zal daarom ook verschillen per UMC.
- Bij het uitvoeren van de testen zijn twee verschillende strategieën mogelijk: parallel testen of sequentieel testen. Welke strategie gekozen wordt verschilt per populatie, situatie (zwangerschap) en kan ook afhankelijk zijn van de keuze van het ouderpaar. De keuze voor één van de twee strategieën heeft geen grote impact op de gemiddelde kosten per paar en de verwachte jaarlijkse landelijke kosten. De keuze kan wel uitmaken voor het paar in verband met het eigen risico, maar dit is niet van belang voor deze BIA.

Literatuur

- Beauchamp KA, Taber KAJ, Muzzey D. Clinical impact and cost-effectiveness of a 176-condition expanded carrier screen. *Genetics in Medicine* (2019) 21:1948–1957
- Giordano, Plancke, Van Meir, et al. Carrier diagnostics and prevention of hemoglobinopathies in early pregnancy in The Netherlands: a pilot study. *Prenat Diagn* 2006; 26: 719–724.
- NZA. Tarieven. Via: <https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx>
- Holtkamp KCA. Implementing carrier screening in a changing landscape: Perspectives of public and professional stakeholders. 2017
- RIVM Kinderwens van consanguïne ouders: risico's en Erfelijkheidsvoorlichting. 2007. Rapport 270032003
- CBS Statline. Via: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/?fromstatweb>
- SCP. Jaarrapport Integratie 2005. 2005
- Schuurmans J, Birnie E, Ranchor AV, et al. GP-provided couple-based expanded preconception carrier screening in the Dutch general population: who accepts the test-offer and why? *European Journal of Human Genetics* 2019; <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0516-0>

Bijlage. Berekening van gemiddelde kosten per paar voor PDO, voor drie hoogrisico populaties.

Totaal tarieven hemoglobinopathieën			
INDIEN DRAGERPAAR VERWEZEN	tarief	%	gemiddelde kosten
1. complexe counseling	€ 1.610,23	100%	€ 1.610,23
2. bevestigingstest hemoglobinopathieën beide personen	€ 1.600,00	100%	€ 1.600,00
Gemiddelde kosten per paar			€ 3.210
INDIEN HOOGRISICOPAAR VERWEZEN			
1a. complexe counseling	€ 1.610,23	90%	€ 1.449,21
1b. Enkelvoudige counseling	€ 510,36	10%	€ 51,04
2. screeningstest beide personen	€ 120,00	100%	€ 120,00
% drager beide partners		1%	
3. bevestigingstest hemoglobinopathieën beide personen	€ 1.600,00		€ 16,00
Gemiddelde kosten per paar			€ 1.636

Totaal tarieven joodse paren			
	tarief	%	gemiddelde kosten
1a. complexe counseling	€ 1.610,23	90%	€ 1.449,21
1b. enkelvoudige counseling	€ 510,36	10%	€ 51,04
2. dragerschapstest 1e persoon	€ 551,11	90%	€ 496,00
3. kans dragerschap 1e persoon		20%	
4. dragerschapstest 2e persoon	€ 551,11		€ 110,22
gemiddelde kosten per paar			€ 2.055
stel parallel testen; gemiddelde kosten per paar			€ 2.492

5

Totaal tarieven consanguine paren			
	tarief	%	gemiddelde kosten
1a. complexe counseling	€ 1.610,23	90%	€ 1.449,21
1b. enkelvoudige counseling	€ 510,36	10%	€ 51,04
2. dragerschapstest beide personen	€ 3.475,62	90%	€ 3.128,06
gemiddelde kosten per paar			€ 4.628
	tarief	%	gemiddelde kosten
1. complexe counseling	€ 1.610,23	50%	€ 805,12
2. dragerschapstest beide personen	€ 3.475,62	90%	€ 3.128,06
stel 50% van paren al bij klinisch geneticus ivm andere vraag; gemiddelde kosten per paar			€ 3.933