thuis (met schemerlamp!) en waarbij vanaf dat moment van alles mis gaat. En dat is de reden is voor de hoge babysterfte in Nederland!
We weten – wetenschappelijk onderbouwd – dat dit nu juist niet de hoofdreden is. Het beeld dat langzamerhand ontstaat, is dat zwanger zijn, maar zeker bevallen gevaarlijk en riskant is. Als daar niet voortdurend hoog gekwalificeerde professionele teams omheen hangen gaat het absoluut fout.
De Stuurgroep doet de thuisbevalling niet in de ban, dat doet de pers. Dit baart mij zorgen. In het buitenland is het op zeker moment net zo gegaan. In Amerika, Engeland, Australië is decennia geleden door partijen geroepen dat de sterfte naar beneden kon als iedere zwangere naar het ziekenhuis ging om te bevallen. De pers heeft dat daar toen en hier nu gretig omarmd, zonder aandacht te schenken aan het feit dat 85% van de sterfte het gevolg is van vroeggeboorte, groeivertraging en aangeboren afwijkingen. Dat is immers geen spannend nieuws. Dat geeft geen mooie tv, geen aangrijpende beelden. Wat kan je nu in een nieuwsbericht rond preventie en preconceptiezorg? Niet spannend en een mooie kop is al helemaal lastig. Jammer, dus moeten verloskundigen en cliëntengroepen het zelf doen via websites, een zwangerenkrant, voorlichtingsavonden, noem maar op. Geen simpele taak, maar wel een om veel aandacht voor te hebben de komende jaren. ■

Simone Buitendijk,
Bijzonder hoogleraar Eerstelijns Verloskunde en Ketenzorg AMC-UvA / TNO

Prenatale chromosoom

Ethische overwegingen bij het testaanb

Antina de Jong, Wybo J. Dondorp en Guido M.W.R. de Wert

Prenatale screening op chromosoomafwijkingen wordt in ons land al decennialang uitgevoerd. Deze screening begint met een schatting van het risico op een chromosoomafwijking. Aanvankelijk gebruikte men de maternale leeftijd om een risicogroep af te bakenen (zwangeren van 36 jaar of ouder), maar sinds enkele jaren gebruikt men hiervoor meestal de waarden van maternale serummarkers en de dikte van de foetale nekplooi.
Zwangeren met een verhoogd risico op een kind met trisomie 13, 18 of 21 (downsyndroom) krijgen een diagnostische test aangeboden, namelijk een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest. Vanaf het begin was karyotypering de gouden standaard voor prenatale diagnostiek bij deze groep. Overigens krijgen vrouwen met een hoog risico, bijvoorbeeld op basis van een extra verdikte foetale nekplooi gevonden bij prenatale screening, nu al vaak een diagnostische test met een bredere reikwijdte aangeboden.
Ter verduidelijking: in dit artikel doelen we met 'prenatale screening' uitsluitend op de screening op chromosoomafwijkingen en niet op andere vormen van prenatale screening, zoals het bij 20 weken zwangerschap uitgevoerde structureel echoscopisch onderzoek. Met 'prenatale diagnostiek' bedoelen we het aanbod van een diagnostische test aan zwangeren bij wie een positieve uitslag van de screeningstest of de leeftijd wijzen op een verhoogd risico.
Karyotypering brengt alle microscopisch zichtbare chromosomale afwijkingen in kaart. Inmiddels zijn

Universiteit Maastricht, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, afd. Metamedica, Maastricht. Mr.drs. A. de Jong, ethicus en jurist (tevens: onderzoeksinstituut GROW, Maastricht); dr. W.J. Dondorp, ethicus (tevens: onderzoeksinstituten GROW en CAPHRI, Maastricht); prof.dr. G.M.W.R. de Wert, ethicus (tevens: onderzoeksinstituten GROW en CAPHRI, Maastricht). Contactpersoon: mr.drs. A. de Jong (at.dejong@hes.unimaas.nl).

Dit artikel is gebaseerd op een onderzoeksproject van het Centre for Society and Genomics, gefinancierd door het Netherlands Genomics Initiative (projectnr.: 70.1.061b). Dit artikel is met toestemming overgenomen van het NTvG, 2009;153:A1060; gepubliceerd op 30-11-2009

diagnostiek: breed of smal?

od

alternatieve testen beschikbaar op basis van moleculaire en cytogenetische technieken [Ten Kate LP, 2006]. Enerzijds gaat het om testen die diagnostiek van een beperkt aantal chromosomale afwijkingen mogelijk maken ('smalle test'), anderzijds om nog verder te ontwikkelen testen die een breder scala aan afwijkingen of zelfs het hele genoom in kaart brengen ('brede test') [Ten Kate LP, 2006].

De discussie over de vraag of de standaard diagnostische test, uitgevoerd in het kader van prenatale screening, breed of smal moet zijn, wordt inmiddels nationaal en internationaal gevoerd[Ten Kate LP, 2006; Leung WC et al, 2008; Ogilvie CM et al, 2009; de Wert GM, 2007].

In de Nederlandse praktijk gaat het vooralsnog om de vraag of karyotypering of een smallere test aangewezen is [Kooper AJ et al, 2008; Van Opstal D et al, 2009; Van Zwieten M, 2006]. Wij willen een bijdrage leveren aan die discussie door te laten zien dat iedere afbakening van het testaanbod, ook de huidige, op een normatieve keuze berust.

In dit artikel schetsen wij de achtergrond en leggen wij uit welke keuzes zich nu in de praktijk opdringen: welke aandoeningen willen we vinden; welke niet? En hoe moet het screeningstraject worden ingericht? Vervolgens bespreken we de morele overwegingen die relevant zijn voor de besluitvorming hierover. Ten slotte wijzen we kort op nieuwe ontwikkelingen die maken dat de keuze tussen karyotypering of een smallere test zeker niet de laatste ronde in dat debat zal zijn.

Achtergrond

In de afgelopen jaren hebben de Nederlandse prenatale diagnostische centra gezamenlijk onderzocht of een smalle diagnostische test accuraat genoeg is om karyotypering te kunnen vervangen [Boormans EM , 2008]. 'Smal' wil in dit geval zeggen dat slechts enkele specifieke chromosoomregio's worden onderzocht. Dat onderzoek was de zogenoemde 'MLPA and karyotyping, an evaluation' (MAKE)-studie [Boormans EM, 2008]. 'MLPA' staat voor 'multipele ligatieafhankelijke probeamplificatie' (zie uitleg). Naast MLPA worden andere technieken gebruikt om smal te testen. De verzamelnaam voor deze testen is 'rapid aneuploidy detection' (RAD)'; die term zullen wij hierna gebruiken voor smalle testen gericht op enkele chromosomale afwijkingen [Bui TH, 2007].

Aanleiding voor de MAKE-studie was dat karyotypering arbeidsintensief en duur is, dat de uitkomst ervan pas na 14-21 dagen beschikbaar is en dat ook niet-gezochte afwijkingen bekend worden. RAD is minder bewerkelijk en goedkoper, geeft een snellere uitslag (3 dagen) en genereert minder niet-gezochte bevindingen [Boormans EM, 2008]. Uit het onderzoek blijkt dat bijna 80% van de hulpverleners zou kiezen voor RAD, terwijl maar de helft van de zwangeren hiervoor zou kiezen. De rest opteert voor karyotypering. De motieven en argumenten voor deze verschillende keuzes zijn niet onderzocht.

Keuzes in de praktijk

Niet gevonden en niet-gezochte afwijkingen

RAD wordt meestal gebruikt voor het diagnosticeren van een afwijkend aantal (aneuploïdie) van de chromosomen 13, 18, 21 en X of Y [Kooper AJ et al, 23008; Van Opstal D et al, 2009; Boormans EM, 2008]. Door deze beperking tot de meest voorkomende chromosomale aandoeningen blijft er een restrisico van 1:1000 tot 1:1659 op het missen van zeldzamere, maar klinisch relevante afwijkingen die met karyotypering wél gevonden zouden zijn [Kooper AJ et al, 2008; Van Opstal D et al, 2009; Boormans EM , 2008]. Een belangrijk deel daarvan komt overigens alsnog aan het licht bij het structureel echoscopisch onderzoek.

Over dit restrisico bij RAD wordt verschillend gedacht. Men kan het aan de ene kant beschouwen als zó klein, dat het alleen al daarom verantwoord zou zijn zwangeren deze informatie niet te bieden. Daartegenover wordt gesteld dat het restrisico weliswaar klein is, maar dat de bevinding zulke ingrijpende consequenties kan hebben dat het niet aangaat zwangeren deze informatie te onthouden. Het is echter ook mogelijk om zwangeren op grond van een eigen afweging van dit risico een keuze voor RAD of karyotypering te laten maken.

Terwijl bij RAD zeldzame klinisch relevante aandoeningen kunnen worden gemist, kan karyotypering leiden tot zogenoemde 'niet-gezochte bevindingen', afwijkende uitkomsten waarvan de klinische relevantie soms moeilijk te bepalen is. Ook over die niet-gezochte en daarom voor zwangeren 'onverwachte' bevindingen lopen de meningen uiteen. Enerzijds worden ze gezien als een belastend bijproduct dat de counseling bemoeilijkt, dat het voor zwangeren zwaarder maakt een besluit te nemen en dat mogelijk tot onnodige selectieve abortussen leidt [Ogilvie CM et al, 2009; Van Zwieten M, 2006]. Anderzijds worden deze bevindingen gezien als mogelijk relevante informatie die evenzeer van belang kan zijn

voor het maken van reproductieve keuzes [Ogilvie CM et al, 2009].

'Screeningslogica'

De keuze tussen karyotypering en RAD is meer dan alleen een keuze tussen een brede of een smalle diagnostische test. Onder deze keuze ligt de vraag naar de 'screeningslogica', de relatie tussen de onderdelen van het prenatale screeningstraject.
Bij de huidige inrichting van dat traject vormt de risicoschattende test op trisomie 21, 18 en 13 een smalle 'toegangspoort' tot veel bredere prenatale diagnostiek. De diagnostische test, karyotypering, sluit daar niet naadloos op aan; deze test brengt immers ook andere chromosoomafwijkingen aan het licht, zoals geslachtschromosomale aandoeningen en translocaties. De geselecteerde risicogroep heeft voor die afwijkingen echter géén verhoogd risico.
Deze 'breuk' in de aansluiting tussen risicoschatting en het diagnostische vervolgonderzoek heeft twee gevolgen. Het eerste is al genoemd: zwangeren kunnen bij prenatale diagnostiek worden geconfronteerd met uitkomsten die zij niet verwachtten en waarvan de klinische relevantie soms moeilijk te bepalen is. In de tweede plaats leidt deze breuk tot verschillen in de toegang tot prenatale diagnostiek. Zwangeren zonder verhoogd risico voor trisomie 21, 18 of 13 krijgen immers geen chromosoomonderzoek, terwijl zij hetzelfde groepsrisico hebben voor bepaalde afwijkingen die met karyotypering aan het licht kunnen komen als degenen die wél voor deze test in aanmerking komen.
Vervanging van karyotypering door RAD kan worden gezien als een mogelijkheid om deze breuk te herstellen en de gevolgen ervan te voorkomen, namelijk door de diagnostiek zodanig in te perken dat die beter aansluit bij het risicoschattende voortraject ('test alleen waar je op screent') [Ogilvie CM et al, 2009; Van Zwieten M, 2006]. Overigens zou RAD voor een naadloze aansluiting een nog beperktere focus moeten hebben dan deze test nu doorgaans heeft.
Een motief om de screeningslogica onveranderd te laten is het behoud van kwaliteit, in de zin van het niet missen van klinisch relevante afwijkingen. Een andere overweging kan zijn dat men optimaal gebruik moet maken van foetaal materiaal dat langs invasieve weg en dus niet zonder risico verkregen is [Ten Kate LP, 2006] .

Morele overwegingen

Doel van prenatale screening

De ethische discussie over de gewenste afbakening van het testaanbod moet beginnen bij het doel van prenatale screening. Dat doel is nadrukkelijk niet het voorkómen van zoveel mogelijk geboorten van kinderen met aangeboren afwijkingen. Het doel is het bieden van reproductieve keuzes aan zwangeren en hun partners die daar gebruik van willen maken [Gezondheidsraad; 2001]. Ethisch gesproken valt dat te verantwoorden in termen van de principes van 'weldoen' en 'respect voor autonomie'. Maar daarmee is niet gezegd hoe breed of hoe smal het testaanbod zou moeten zijn.
Men kan het als een zaak van weldoen zien om de zwangere informatie te geven over klinisch relevante afwijkingen, hoe zeldzaam ook, die voor haar en haar partner reden kunnen zijn om de zwangerschap af te breken. Tegelijk is duidelijk dat alle ruis die onvermijdelijk met een breder testaanbod meekomt de emotionele belasting voor de betrokkenen vergroot.
Ook met een beroep op 'respect voor autonomie' valt voor beide keuzes wat te zeggen. Enerzijds lijkt het inperken van het testaanbod, zoals gebeurt bij RAD, niet goed te rijmen met 'respect voor autonomie'. Maar aan de andere kant zijn ook de kwaliteit en de haalbaarheid van het beslissingsproces van belang. Vanuit dat perspectief kan men beperking van de keuzemogelijkheden zien als een manier om de zwangere niet te overvoeren met informatie en haar een keuze te geven die zij kan hanteren en overzien [de Wert GMWR, 1999]. Een optie is de zwangere zelf te laten kiezen tussen RAD en karyotypering, om haar in de gelegenheid te stellen een eigen invulling te geven aan haar reproductieve autonomie.
In de verdere discussie zal men de juiste balans tussen deze perspectieven moeten zoeken. Daarbij is nader empirisch onderzoek nodig naar de psychosociale aspecten van een smalle versus een brede test, om te verhelderen wat er bij deze afweging daadwerkelijk op het spel staat.

Maatschappelijke verantwoording

Een door de overheid of uit de collectieve middelen gefinancierd aanbod moet uiteraard ook kunnen worden verantwoord in termen van doelmatigheid en rechtvaardigheid [Gezondheidsraad, 2008]. Als prenatale screening met RAD goedkoper kan worden, is dat een moreel argument dat in de afweging moet worden betrokken. Maar dat geldt dan ook voor de economische effecten van het missen van sommige ernstige aandoeningen die met karyotypering wel gevonden zouden zijn. In dit verband pleit vóór RAD dat daarmee een einde kan komen aan de eerdergenoemde ongelijkheid in de toegang tot prenatale diagnostiek. Aan de andere kant is het mogelijk dat mensen die met de aandoeningen in kwestie moeten leven, gestigmatiseerd worden. Dat is altijd als een maatschappelijk risico van prenatale screening gezien. Bij een smalle, met name op het downsyndroom gerichte test zou dat gevaar wel eens groter kunnen zijn dan bij een breder testaanbod [Boyle RJ et al, 2003; Gavaghan C, 2006].

Een actuele vraag is tot slot hoe uniform het testaanbod in de Nederlandse prenatale diagnostische centra eigenlijk moet zijn [Boormans E et al, 2009]. Is het aanvaardbaar als sommige centra RAD aanbieden, andere karyotypering en weer andere de zwangere zelf laten kiezen? Dat zou een manier kunnen zijn om in te spelen op veronderstelde verschillen in behoefte bij de doelgroep. Misschien valt ook te verdedigen dat hulpverleners op die manier gestalte kunnen geven aan hun eigen morele en professionele verantwoordelijkheid. Maar een belangrijk bezwaar lijkt dat opnieuw ongelijkheid in de toegang tot prenatale diagnostiek kan ontstaan.

Conclusie

Met het beschikbaar komen van RAD is het niet langer vanzelfsprekend dat het testaanbod is gebaseerd op karyotypering. Iedere mogelijke afbakening van het testaanbod, inclusief vasthouden aan het bestaande, impliceert een normatieve keuze die om een expliciete verantwoording vraagt. De discussie daarover is noodzakelijk en urgent en zal mede gebaseerd moeten zijn op nader onderzoek naar de relevante psychosociale aspecten. Vooralsnog gaat het Nederlandse debat over de keuze tussen karyotypering en RAD. Het lijkt echter onvermijdelijk dat een eventuele verdere verbreding van het testaanbod aan de orde zal komen, nu er ook technieken ontwikkeld zijn waarmee niet minder maar juist méér afwijkingen kunnen worden gevonden dan met karyotypering [Ten Kate LP, 2006; Van den Veyver I et al, 2006]. Daarbij is niet uit te sluiten dat zich op termijn nog een andere ontwikkeling zal voordoen: prenatale screening met een diagnostische test op celvrij foetaal DNA in maternaal bloed [Wright CF, 2009]. Deze test is niet-invasief, kan vroeg in de zwangerschap worden uitgevoerd en zou dus in principe voor alle zwangeren beschikbaar kunnen zijn. Technische beperkingen maken dat dit voorlopig geen brede test zal kunnen zijn. Mocht dat in de toekomst anders worden, dan zal de vraag naar een verantwoorde afbakening van het testaanbod zich nog nadrukkelijker aandienen dan nu al het geval is [De Jong A, ter perse]. ■

Uitleg

MLPA - Multipele ligatieafhankelijke probeamplificatie

Met deze methode kan men van 40 DNA-sequenties tegelijk het relatieve aantal kopieën bepalen. Door te testen op sequenties die uniek zijn voor een bepaald chromosoom, bijvoorbeeld chromosoom 21, wordt vastgesteld of de patiënt een afwijkend aantal van dit chromosoom heeft. Bij MLPA gebruikt men twee probes per DNA-sequentie, die elk de helft van de sequentie herkennen. Deze twee probes worden aan elkaar gekoppeld als zij beide aan het DNA van de patiënt gebonden zijn. Alleen het aantal gekoppelde probes wordt uiteindelijk gemeten.

Literatuur

1. Ten Kate LP. Snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen; beperkingen en mogelijkheden. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1608-12.
2. Leung WC, Lau ET, Lau WL, Tang R, Wong SF, Lau TK, et al. Rapid aneuploidy testing (knowing less) versus traditional karyotyping (knowing more) for advanced maternal age: what would be missed, who should decide? Hong Kong Med J. 2008;14:6-13.
3. Ogilvie CM, Yaron Y, Beaudet AL. Current controversies in prenatal diagnosis 3: For prenatal diagnosis, should we offer less or more than metaphase karyotyping? Prenat Diagn. 2009;29:11-4.
4. de Wert GM. Ethiek van de voortplantingsgeneeskunde. In: Heineman M, et al. redacteuren. Obstetrie en gynaecologie: de voortplanting van de mens. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2007: 21-60.
5. Kooper AJ, Faas BH, Kater-Baats E, Feuth T, Janssen JC, van der Burgt I. et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) as a stand-alone test for rapid aneuploidy detection in amniotic fluid cells. Prenat Diagn. 2008;28:1004-10.
6. Van Opstal D, Boter M, de Jong D, van den Berg C., Bruggenwirth HT, Wildschut HI. et al. Rapid aneuploidy detection with multiplex ligation-dependent probe amplification: a prospective study of 4000 amniotic fluid samples. Eur J Hum Genet. 2009;17:112-21.
7. Van Zwieten M. The target of testing. Dealing with 'unexpected' findings in prenatal diagnosis [proefschrift Universiteit van Amsterdam]. Amsterdam: Buijten & Schipperheijn; 2006.
8. Boormans EM, Birnie E, Wildschut HI, Schuring-Blom HG, Oepkes D, van Oppen CA, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification versus karyotyping in prenatal diagnosis: the M.A.K.E. study. BMC Pregnancy Childbirth. 2008;8:18.
9. Bui TH. Prenatal cytogenetic diagnosis: gone FISHing, BAC soon! Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30:247-51.
10. Boormans E, Birnie E, Bilardo C, Oepkes D, Bonsel G, van Lith J. Karyotyping or rapid aneuploidy detection in prenatal diagnosis? The different views of users and providers of prenatal care. BJOG. 2009;116:1396-9.
11. Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Publicatienr. 2001/11. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001.
12. de Wert GMWR. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek [proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam]. Amsterdam: Thela Thesis; 1999.
13. Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Publicatienr. 2008/05. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008.
14. Boyle RJ, de Crespigny L, Savulescu J. An ethical approach to giving couples information about their fetus. Human Reprod. 2003; 18:2253-6.
15. Gavaghan C. Right problem, wrong solution: a pro-choice response to the "expressivist" concerns about preimplantation genetic diagnosis. Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics. 2006;16:20-34.
16. Van den Veyver I, Beaudet AL. Comparative genomic hybridization and prenatal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006;18:185-91.
17. Wright CF, Chitty LS. Cell-free fetal DNA and RNA in maternal blood: implications for safer antenatal testing. BMJ. 2009;339:b2451.
18. De Jong A, Dondorp WJ, de Die-Smulders CEM, Frints SGM, de Wert GMWR. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. Eur J Hum Genet. (ter perse).