

Universitair Medisch Centrum Groningen

Genetica

Aan
Commissie Volksgezondheid Welzijn en Sport

Bijlage(n)
Kenmerk GEN16.0322

Datum 10 mei 2016

Onderwerp Toelichting door UMCG afdeling Genetica naar aanleiding van Kamervragen en (schriftelijk) overleg met betrekking tot dragerschapstest AMC/VUmc en UMCG.

Geachte commissieleden,

Hierbij willen we namens het UMCG, afdeling Genetica, graag reageren op de gepubliceerde vragen van de verschillende fracties met betrekking tot de wijze waarop de dragerschapstest op ernstige erfelijke ziekten, door zowel UMCG als AMC/VUmc, wordt aangeboden. In de door ons gelezen vragen en verslagen blijkt er onduidelijkheid te zijn over twee belangrijke aspecten.

- 1. De inrichting van het aanbod van de dragerschapstest in beide centra en de wijze waarop het UMCG en het AMC/VUmc daarin van elkaar verschillen**
- 2. Hoe en of er een samenwerking is tussen beide centra**

Daarom hebben wij gemeend onderstaande verduidelijking te moeten geven over bovenstaande aspecten en een aantal specifieke vragen van de fracties. Graag zijn wij bereid tot het geven van een mondelinge toelichting.

Met vriendelijke groet namens de Groningse onderzoeksgroep,

Prof. dr. Irene M. van Langen,
Hoogleraar klinische genetica



umcg

1: Aanbod dragerschapsscreening UMCG en AMC/VUmc

Aanbod UMCG

Het UMCG is in januari van dit jaar gestart met een implementatie onderzoek waarin wordt nagegaan hoe mensen binnen de doelgroep (vrouwen tussen de 18 en 40 jaar en hun partners, zonder bekend verhoogd risico) aankijken tegen een (op dit moment actief) aanbod van een dragerschapstest op meerdere (50) ernstige erfelijke ziekten tegelijkertijd. Hierbij wordt zowel de psychologische impact op de totale groep gemeten (middels vragenlijsten) als het percentage vrouwen/paren dat op het aanbod in gaat. Ook wordt nagegaan of inderdaad (zoals noodzakelijk is) sprake is van geïnformeerde besluitvorming bij deelnemen aan de test maar ook bij afzien ervan. Daarnaast wordt de haalbaarheid en (dus) wenselijkheid van het aanbod via de huisarts onderzocht.

Het aanbod wordt nu alleen gedaan aan vrouwen en hun partners die staan ingeschreven bij een geselecteerd aantal (15) huisartsen in Noord en Oost Nederland en die zijn geïncludeerd in het vragenlijstonderzoek. Het in kaart brengen van de overwegingen van mensen om al dan niet aan zo'n test mee te willen doen en de psychologische impact van een en ander is van belang voorafgaand aan een eventueel aanbod vanuit de reguliere gezondheidszorg aan paren uit de algemene bevolking, zonder een bekend verhoogd risico vanwege etnische afkomst.

De kans op een slechte uitslag, namelijk de kans dat beide wensouders drager zijn van dezelfde ziekte, is ongeveer 1 op 150. Deze paren hebben in elke zwangerschap (indien zij die aangaan) een kans van 1 op 4 op een aangedaan kind. Voor hen staat een aantal opties open om desgewenst de geboorte van een ziek kind te voorkomen.

Vooronderzoek UMCG

De minister noemt in haar beantwoording geen andere onderzoeken van het UMCG, dan het implementatieonderzoek, zoals boven beschreven. De vraag vanuit de fracties is dan ook indien er geen eerder onderzoek is verricht, waarom het UMCG een nieuw onderzoeksthema oppakt of wanneer er wel eerder onderzoek is uitgevoerd, wat de resultaten hiervan zijn.

Het implementatieonderzoek komt niet uit de lucht vallen. Het UMCG is al enkele jaren bezig met vooronderzoek. In maart 2013 is om te beginnen een internationale expert meeting georganiseerd om over het aanbieden van dragerschapstesten aan paren uit de algemene bevolking te discussiëren. Bij deze meeting waren experts aanwezig uit zowel binnen- als buitenland, waaronder genetici, ethici, kinderartsen, potentiële aanbieders en vertegenwoordigers van de doelgroep. Uit deze bespreking kwamen drie belangrijke aanbevelingen:

- Initieer een publieke discussie en debat
- Vooronderzoek onder de doelgroep en bij zorgprofessionals
- Indien bovenstaande punten voldoende positief: start een implementatie onderzoek met een gelimiteerde set aan ziekten

Publieke discussie en debat zijn geïnitieerd door het meewerken aan meerdere krantenartikelen (Van Wijngaarden, 2014; Van Langen; 2014), artikelen in een tijdschrift zoals de Margriet (Van Langen, 2014) en radio-interviews (o.a. Van Langen, 2014). Daarnaast is er in

maart 2014 een publiek debat georganiseerd in het Groningerforum “Alle pech de wereld uit”. Het publiek, inclusief ouders van kinderen met deze ziekten, stonden positief tegenover het aanbod van een dergelijke dragerschapstest.

Er is daarnaast uitgebreid vooronderzoek (kwantitatief en kwalitatief onderzoek onder zorgprofessionals en doelgroep) voorafgegaan aan dit implementatie onderzoek. Een artikel over het vooronderzoek onder de doelgroep is recent geaccepteerd voor publicatie in het *European Journal of Human Genetics* (Plantinga et al., 2016). Twee andere artikelen over dit vooronderzoek zijn in de afrondingsfase en worden eind mei gepresenteerd op het *European Society of Human Genetics* congres in Barcelona. Voor het vooronderzoek onder de doelgroep is een online survey uitgezet onder 500 mensen uit de doelgroep. 34% van deze mensen had de intentie om de dragerschapstest te doen als deze zou worden aangeboden. 15% had niet de intentie om de test te doen en 51% wist het nog niet.

Voor het vooronderzoek onder professionals zijn interviews gehouden met zorgprofessionals om te kijken hoe zij tegen het aanbod van de dragerschapstest aankijken en welke professional(s) deze test het beste zou kunnen aanbieden. De resultaten van dit onderzoek zijn gepubliceerd in *Medisch contact* (Vd Heuvel et al, 2015). Uit deze interview-studie kwam een overall positieve houding naar voren om de test in onderzoeksverband aan te bieden. De professionals noemden daarnaast het belang om aandacht te besteden aan de psychologische en ethische aspecten van dit aanbod. De huisarts werd door zowel de professionals als mensen uit de doelgroep gezien als meest geschikte aanbieder van deze test aan paren uit de algemene bevolking.

Uit de verschillende publieksactiviteiten en vooronderzoeken bleek een dermate positieve houding dat we het verantwoord vonden om een implementatie onderzoek te starten. De opzet van het implementatie onderzoek is vormgegeven aan de hand van de input uit de verschillende vooronderzoeken, onder meer de keuze voor het aanbieden van de dragerschapstest via de huisarts.

Overeenkomsten en verschillen UMCG en AMC/VUmc

Samenstelling van het genenpanel

Het UMCG genenpanel bevat ongeveer 70 genen en geeft een uitslag over ongeveer 50 ernstige erfelijke ziekten (voor de lijst met ziekten zie dragerschapstest.umcg.nl). Alle ziekten uit de UMCG test zijn onbehandelbaar. Verder zijn de inclusiecriteria voor ziekten om opgenomen te worden in het panel:

- Debuterend op jonge leeftijd
- Leidend tot
 - Ernstige verstandelijke beperking en/of
 - Ernstige lichamelijke beperking en/of
 - Veel pijn en/of
 - Vroeg overlijden

Het belangrijkste verschil tussen het UMCG-panel en het panel van het AMC/VUmc is dat het UMCG het criterium ‘onbehandelbare ziekten’ hanteert (op grond van adviezen uit ons vooronderzoek), waardoor ziekten die in de hielprik (per definitie behandelbaar) zitten niet in de UMCG-test zijn opgenomen, zoals bijvoorbeeld CF. Over het opnemen van onbehandelbare ziekten in de test bestaat weinig discussie. Alle stakeholders, ook ouders van



aangedane kinderen bijvoorbeeld, vinden dit een verantwoord aanbod. Daarnaast is de voorlichting vooraf (leidend tot een geïnformeerde keuze) relatief eenvoudig omdat deze ziekten als groep besproken kunnen worden. Bij het opnemen van bijvoorbeeld ook behandelbare ziekten, wordt de voorlichting al ingewikkelder en zou wellicht de mogelijkheid geboden moeten worden bepaalde groepen ziekten wel en andere niet te laten testen.

Alhoewel we ons goed kunnen voorstellen dat in de toekomst dragerschapstesten uitgebreid worden met andere ziekten, vinden we het van belang eerst het aanbod van een dragerschapstest met een beperkt aantal ziekten te evalueren. Aan de hand van de uitkomsten uit ons implementatie onderzoek en discussie met medici, ethici, beleidsmakers, zorgverzekeraars en het publiek kunnen er dan goed onderbouwde keuzes worden gemaakt over mogelijke uitbreiding van de test, of en zo ja, welke ziekten er aan toegevoegd moeten worden en hoe dit gefinancierd gaat worden.

Manier van aanbod en financiering van de dragerschapstesten

Bij het aanbod vanuit het UMCG wordt de test via de huisarts aangeboden. De huisartsen verzorgen dus de pre-test counseling. De deelnemende huisartsen zijn voorafgaand aan de studie hiervoor getraind door de afdeling genetica en worden ook tijdens het onderzoekstraject intensief begeleid. Op advies van de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) vinden de eerste twee gesprekken per huisarts plaats onder supervisie van een arts of genetisch consulent. De pre-test counseling gesprekken worden geëvalueerd door middel van vragenlijsten en opname van een aantal gesprekken. Indien een paar samen drager is van dezelfde erfelijke ziekten zullen zij door de huisartsen worden verwezen voor post-test counseling naar de afdeling Klinische Genetica.

Bij het aanbod van het AMC/VUmc geldt dat deze rechtstreeks door de afdeling genetica wordt aangeboden. Zowel de pre-test counseling als de post-test counseling wordt gedaan door een klinisch geneticus of genetisch consulent.

Het aanbod van de dragerschapstest vanuit het UMCG vindt plaats in het kader van een implementatie onderzoek. Alleen deelnemers aan het implementatie onderzoek kunnen, indien zij dit willen, een afspraak maken voor een preconceptieconsult met de huisarts en daarna beslissen of zij een test willen doen. De kosten voor het huisartsenconsult worden door de huisartsen gedeclareerd in het kader van preconceptiezorg. Naast het bespreken van de dragerschapstest, zal de huisarts dan ook andere factoren bespreken die in het kader van preconceptiezorg van belang zijn, zoals leefstijl en familie geschiedenis. De kosten voor de dragerschapstest worden gefinancierd vanuit onderzoeksbudget. Voor de paren die meedoen aan het implementatie onderzoek zijn er dus geen kosten verbonden aan deelname. Wanneer een dragerpaar wordt geïdentificeerd (kans 1 op 150), in het implementatie onderzoek naar verwachting maximaal 2 paren, dan heeft dit paar een sterk verhoogd risico (1 op 4) op het krijgen van een ernstig ziek kind en vindt op basis van deze medische indicatie verwijzing naar de klinische genetica plaats.

Het aanbod van het AMC/VUmc vindt niet plaats in het kader van een wetenschappelijk onderzoek. Iedereen die de test wil doen, kan zich hier voor aanmelden. Ons is bekend dat alle paren wel gevraagd wordt om mee te doen met een vragenlijst onderzoek. Dus ook het AMC/VUmc verbindt onderzoek aan het aanbod. Het AMC/VUmc onderzoek is echter minder uitgebreid dan het UMCG onderzoek, vindt plaats op basis van vrijwilligheid (bij UMCG is deelnemen aan vragenlijst onderzoek voorwaarde voor het kunnen doen van de

dragerschapstest, onder meer om vast te stellen of er sprake is van een geïnformeerd besluit) en bij AMC/VUmc wordt alleen onderzoek verricht onder deelnemers aan de dragerschapstest (terwijl het UMCG juist ook mensen includeert in het vragenlijstonderzoek die de dragerschapstest niet willen doen).

Voor deelname aan de dragerschapstest van het AMC/VUmc geldt dat er bovendien kosten aan zijn verbonden. Paren die deelnemen betalen, voor zover ons bekend, 650 euro voor de pre-test counseling en het bloedonderzoek van een van de partners. Indien de partner drager is van één van de ziektes uit de test (naar schatting rond de 10% van de geteste personen) wordt gesteld dat er vervolgens een indicatie voor erfelijkheidsonderzoek en – voorlichting is ontstaan voor dit paar. Deze paren kunnen zich dan hiervoor laten verwijzen, waarbij het bloedonderzoek voor de andere partner (en de post-test counseling van de uitslag van de dragerschapstest van de eerste partner?) uit het reguliere zorgbudget gefinancierd wordt en de betreffende personen mogelijk worden geconfronteerd met bekostiging van een deel van deze kosten vanuit het eigen risico. In het geval ook de tweede partner drager blijkt te zijn, is er net als bij het UMCG sprake van een dragerpaar en dient dit dragerpaar met behulp van post-test counseling begeleid te worden door de klinische genetica in het maken van vervolgkeuzes.

Uitslag: parenuitslag versus individuele uitslag

Het AMC/VUmc test eerst de ene partner en dan de andere partner en biedt elke partner een individuele uitslag. Bij het UMCG worden beide partners tegelijkertijd getest en wordt alleen een uitslag als paar ontvangen. Er wordt in het lab nagegaan voor welke ziekten uit de test de vrouw en voor welke de man drager is. Alleen als zij beide drager zijn voor *dezelfde* ziekte (1 van de 50 ziekten uit de test), krijgen zij dit van de huisarts te horen. Deze paren, 1 op de 150, worden vervolgens naar de klinische genetica verwezen voor verdere counseling. Uit het vooronderzoek onder de doelgroep (Plantinga et al, 2016) kwam naar voren dat 85% van de doelgroep geen bezwaar heeft tegen deze manier van aanbieden van de dragerschapstest en het niet krijgen van een individuele uitslag. Vanuit het UMCG is er vanuit ethische, doelmatigheids- en technische argumenten voor gekozen om alleen een uitslag aan het paar te geven.

De ethische argumentatie is dat er alleen een consequentie is voor de reproductie van het stel ('actionability') als man en vrouw allebei drager zijn van dezelfde ziekte. Een individuele uitslag over dragerschap heeft geen reproductieve gevolgen voor het stel en dragerschap heeft geen medische consequenties voor het individu. Iedereen is drager van 1 of meer ziekten. Een drager van een erfelijke ziekte heeft/krijgt geen symptomen van deze ziekte en is niet ziek. Een individuele dragerschapsuitslag biedt dan ook geen handelingsopties, terwijl het wel gepaard kan gaan met onrust en gevoelens van ziek zijn (Beard et al, 2016).

Daarnaast is het niet doelmatig om alle individuele 'dragers' (iets minder dan 10% van alle geteste personen) counseling aan te bieden, hetzij door de huisarts, hetzij door de klinisch geneticus. Bij het geven van een individuele dragerschapsuitslag is veel meer post-test counseling nodig. Bij een individuele uitslag in zo'n 10% van de gevallen, bij een paaruitslag in 1 op de 150 gevallen. Daarnaast weten wij uit ervaring (in families waarin dragerschap voorkomt) dat het te weten komen van dragerschap kan leiden tot veel vragen, onder meer over de eigen gezondheid (bijvoorbeeld 'heeft dit dragerschap te maken met de hoofdpijn/rugpijn/verkoudheden die ik vaak heb?'). Een individuele uitslag kan naast onrust



dan ook leiden tot het aanvragen van extra consulten (en dus medische kosten) bij bijvoorbeeld de huisarts, de klinische genetica of een medisch specialist, terwijl hiervoor geen medische reden is.

Als laatste is het in onze ogen (en handen) technisch beter uitvoerbaar om snelle, betrouwbare en eenduidige testuitslagen te genereren als dit alleen parenuitslagen betreft, dus een kwaliteitsargument.

2: Samenwerking tussen UMCG en AMC/VUmc

Met betrekking tot de landelijke werkgroep preconceptiescreening VKGN/VKGL (beroepsverenigingen klinische genetica en klinisch moleculaire genetica) worden door de fracties de volgende vragen gesteld:

- Wanneer komen kwaliteitsrichtlijnen?
- In hoeverre onderneemt de werkgroep activiteiten en waar bestaan die activiteiten uit, om beleidsmakers, zorgverleners en de doelgroep meer bewust te maken van de huidige mogelijkheden en beperkingen?

In 2014 is een landelijke gecombineerde VKGN/VKGL Werkgroep Preconceptie Dragerschapsscreening opgericht. In de werkgroep zijn alle Nederlandse klinisch genetische centra vertegenwoordigd. Zowel het UMCG als AMC/VUmc maken dus deel uit van de werkgroep. Daarnaast zijn er een aantal buitengewone leden met specifieke expertise uitgenodigd om deel te nemen aan de werkgroep.

De werkgroep heeft als doel te komen tot kwaliteitsrichtlijnen met betrekking tot het aanbod en de uitvoering van preconceptie dragerschapsscreening. Kwaliteitsrichtlijnen zullen over enige tijd opgesteld kunnen worden als resultaten van wetenschappelijk onderzoek duidelijk worden. Het streven is het formuleren van minimale vereisten ten aanzien van de test of het testpanel, de pre- en post-test counseling, en randvoorwaarden voor verantwoorde implementatie.

Zoals gezegd is het UMCG in januari van dit jaar gestart met onderzoek naar verantwoorde implementatie van dragerschapsscreening aan de algemene bevolking. Het UMCG is met dit aanbod de eerste in Europa die een dragerschapstest aanbiedt die bedoeld is voor paren uit de algemene bevolking die wordt aangeboden vanuit de reguliere gezondheidszorg.

Al langere tijd was het mogelijk om een commerciële dragerschapstest te doen. Nederlandse paren die naar België gaan voor een dragerschapstest doen dit bij het bedrijf Gendia. De Amerikaanse preconceptietest die zij aanbieden (bedrijf Counsyl) bevat naast ernstige ziekten ook aandoeningen als hemochromatose, waarbij de kans dat een kind/volwassene ooit (te behandelen) verschijnselen krijgt klein is. De test die het bedrijf Gendia aanbiedt bevat meer dan 400 mutaties voor ongeveer 100 erfelijke ziekten. Omdat deze test dus ook (individuele) uitslagen geeft over ziekten die veel later in het leven of misschien zelfs wel nooit tot uiting komen en bovendien niet alleen ernstige ziekten maar ook veel minder ernstige ziekten bevat, vinden wij dit geen verantwoord aanbod. Daarnaast leidt de dragerschapstest soms tot een onduidelijke uitslag en worden paren hiervoor doorverwezen naar de Nederlandse klinische genetische centra. Wij vinden dit geen gewenste gang van zaken. In de landelijke werkgroep is afgesproken dat er wel aanvullend onderzoek en voorlichting wordt geboden aan paren bij wie bij een van de partners dragerschap is aangetoond, zodat uiteindelijk zo verantwoord

mogelijke counseling plaatsvindt. Als werkgroep wordt bijgehouden hoe vaak Gendia mensen doorverwijst en wat de uitkomst is van de aanvullende onderzoeken.

De werkgroep is op dit moment vooral bezig met het landelijk zo goed mogelijk in kaart brengen van de lopende en toekomstige initiatieven op het gebied van peconceptiescreening, waarbij kennis zoveel mogelijk gedeeld wordt. Daarnaast wordt er vanuit de werkgroep intensief samengewerkt met het Erfocentrum, die de taak heeft om het publiek voor te lichten over erfelijkheid. Voor de voorlichting over dragerschapstesten is de website benikdrager.nl opgericht. Op dit moment wordt er gewerkt aan de doorontwikkeling hiervan. Er zijn vanuit de werkgroep nog geen andere, gezamenlijke activiteiten ondernomen om beleidsmakers, zorgverleners en de doelgroep meer bewust te maken van de huidige mogelijkheden en beperkingen.

Vanuit Groningen zijn wij wel van plan in de tweede helft van dit jaar een discussiebijeenkomst te beleggen, als vervolg op de stakeholdersbijeenkomsten die wij hebben gehouden ter voorbereiding van onze pilot. Tijdens deze discussiebijeenkomst willen we de inmiddels gerezen vragen over bijvoorbeeld de uitbreiding van het testpaneel en manieren waarop deze test aangeboden en gefinancierd kan en moet worden (als het aanbod verantwoord blijkt) met alle belanghebbenden te bespreken.

Zoals gezegd vindt in de werkgroep dus discussie plaats over de verschillende onderzoeken en plannen om een dragerschapstest aan te bieden en zal uiteindelijk de aanzet gegeven worden tot het opstellen van professionele richtlijnen. Vanuit de werkgroep is gesteld dat ongeacht de wijze van aanbieden van een dragerschapstest op meerdere erfelijke ziekten, het noodzakelijk is om in dit stadium hieraan onderzoek te verbinden. Er wordt getracht dit onderzoek op elkaar af te stemmen (bijvoorbeeld door het meten van dezelfde concepten in de verschillende onderzoeken). Vanuit de werkgroep is er overleg tussen UMCG en AMC/VUmc. Er is echter geen sprake van een directe samenwerking tussen de beide centra.



Referenties

- Beard, C.A., Amor, D.J., Die Pietro, L., Archibald, A.D. (2016). "I'm healthy," It's not going to be me". *American Journal of Medical Genetics*. [Epub ahead of print].
- Plantinga, M., Birnie, E., Abbott, K., Sinke, R., Lucassen, A., Schuurmans, J., Kaplan, S., Verkerk, M., Ranchor, A., Van Langen, I. (2016) Population-based Preconception Carrier Screening: How potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. Accepted for publication. *European Journal of Human Genetics*.
- Van den Heuvel, L., Plantinga, M., Verkerk, M.A., Van Langen, I.M., (2015). In aantocht: Dragerschapstest voor meer ziekten tegelijkertijd. *Medisch Contact*.
- Van Langen, I. (2014), interview pilot preconceptiescreening, *Radio 1*, 17th October 2014, retrieved 17th december from: http://download.omroep.nl/portal/radiomanager/rm3-radio1/audiofragments/7/6943-Irene_van_Langen_UMCG_over_pilot_preconceptiescreening.mp3
- Van Langen, I. (2014), Dossier Erfelijkheid, *Margriet*, 5/12-09-2014, p. 109.
- Van Langen, I. (2014) Test kan ouders op een ernstige ziekte bij hun baby wijzen. *Algemeen Dagblad*, 14 oktober 2014.
- Van Wijngaarden, A. (2014) Selecteren op gezonde kinderen. *Dagblad van het Noorden*, 22 maart, 2014.