Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Preconceptie Dragerschapsscreening – Waar staan we en waar gaan we naartoe?

Dr. Lidewij Henneman, VUmc
Dr. Marleen Jansen, VUmc

PNS-congres | 17 april 2018

Belangen

(potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk …	Onderzoeksgeld van ZonMw voor projecten en VIMP dragerschapsscreening. amc VUmc bieden dragerschapsscreening aan (zonder winstoogmerk).

Inhoud

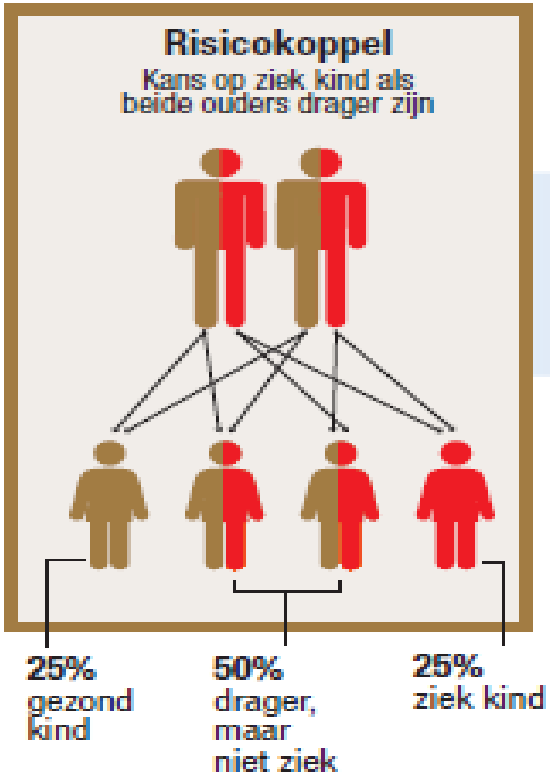
- Dragerschapsscreening: definitie en doel
- Ontwikkelingen en toepassingen
  - Internationaal
  - Nationaal
- Waar staan we nu?
- Waar gaan we naar toe?

Definitie dragerschapsscreening

Vaststellen van dragerschap van

(autosomaal) recessieve aandoeningen

=> zonder belaste familieanamnese



Bij *N* kinderen, risico $1-0.75^N$ dat tenminste 1 kind aangedaan is: bij 3 kinderen 58%

Oorsprong van dragerschapsscreening

Screening subpopulaties (‘*afkomst*’: etniciteit/geografisch) voor beperkt aantal aandoeningen:

- Ashkenazi Joodse populatie (Tay-Sachs => uitbreiding)
- Landen met ernstige erfelijke bloedarmoede; hemoglobinopathieën (HBP, sikkelcelziekte, thalassemie) Middellandse Zee gebied
- Genetisch geïsoleerde gemeenschappen (founder)

Maar, iedereen is drager

- Circa 1 op 100 paren = dragerpaar
  - Frequent in NL: 1 op 30 drager van cystic fibrosis (CF)
- > 1100 recessieve aandoeningen
- Individueel zeldzaam, gezamenlijk hoge ziektelast (1:400)
- Dragers zijn gezond: niet bewust van dragerschap
- Ouders meestal onverwacht geconfronteerd met geboorte ziek kind

"Hadden we dit eerder kunnen weten?"

Doel dragerschapsscreening

- Identificeren van dragerparen, als zij dat wensen
- Geïnformeerde reproductieve keuze – autonomie

=> keuzes kunnen bijdragen aan vermindering perinatale morbiditeit en mortaliteit

Bieden reproductieve keuzes

- Afzien van kinderen
- Risico accepteren
- Prenatale diagnostiek (CVS/AP/….NIPD?)
- Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) www.pgdnederland.nl
- Donoreicel /-zaad
- Adoptie

Bij voorkeur preconceptioneel

Dragerschapsscreening aanbieden: hoe en aan wie?

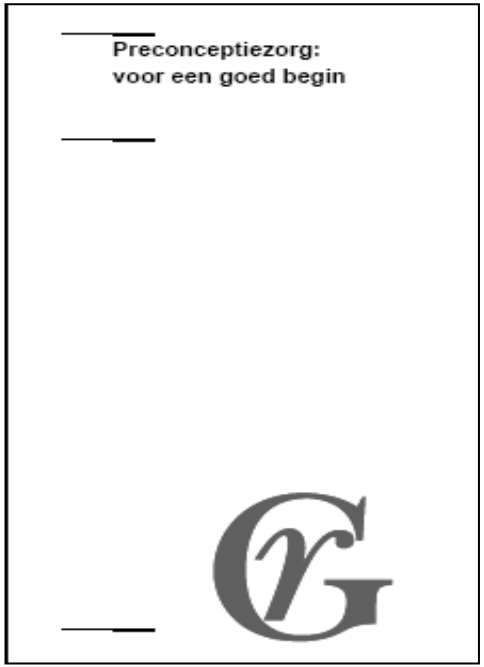
Internationale aanbevelingen, o.a.:

- **ACOG/ACMG** (2001): screening voor CF (Caucasian)
- **ACOG/ACMG** (2008/2009): 4-8 ziekten voor Ashkenazi Jewish
- **ACMG** (2008): screening voor Spinal Muscular Dystrophy (SMA)
- **WHO** (2011): HBP screening gebaseerd op ethniciteit
- **ACOG** (2011): Update screening voor CF (pan-ethnic)
- **ACOG** (2017): Carrier Screening for Genetic Conditions

Engeland NHS: HBP dragerschapsscreening

Family History Questionnaire

In NL: Rapport Gezondheidsraad 2007



Advies: grootschalige pilotstudie naar dragerschapscreening CF en HBP

Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/19.

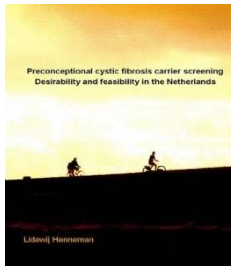
Huidige setting in NL

- Geen **'standaard'** aanbod van dragerschapsscreening ingebed in de reguliere gezondheidszorg

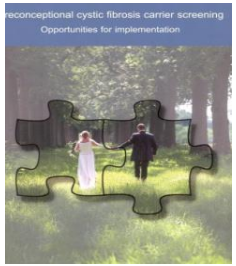
- Wat is er wel?

Resultaten uit onderzoek

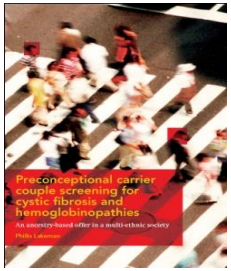
VUmc / AMC (2000-2018) (6 proefschriften, >40 artikelen)



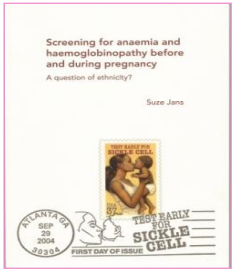
Henneman
2002



Weijers-Poppelaars
2003



Lakeman
2008



Jans
2012

Holtkamp
2017

Mathijssen
2018

Resultaten pilot studies CF/HBP

Belangrijkste conclusies:

- Positieve attitude (doelgroep / professionals), wel behoefte aan eenduidig beleid voor aanbieders en testresultaten goed begrijpen is lastig
- Geen overtuigend morele bezwaren, beperkte psychologische impact en discriminatie / stigmatisatie spelen geen grote rol
- Deelnemers tevreden, maar doelgroep lastig te bereiken

Uptake in verschillende scenario's

CF dragerschapsscreening

N=38.114
20-35 jaar

	GGD	Huisarts
Bijeenkomst	**9%**	**12%**
Consult huisarts	**25%**	**25%**

Henneman et al. Community Genet 2003

Kinderwensspreekuur (>2012)

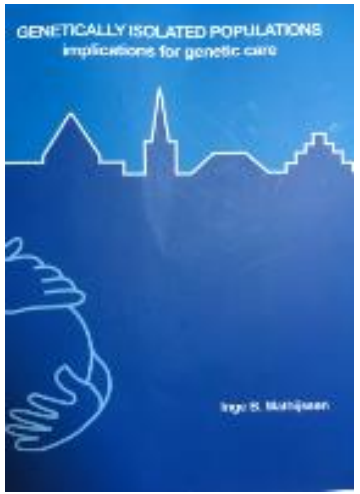
Dragerschaptest vier zeer ernstige aandoeningen, o.a. pontocerebellaire hypoplasia type 2, osteogenesis imperfecta

Kans drager 1:3

Dragerpaar 1:25

Spreekuur elke maand vol

Paren zeer tevreden met test



Mathijssen et al. Eur J Med Genet 2015
Eur J Hum Genet 2018

Aanbod CF dragerschapstest via website (>2010)

www.vumc.nl/CFtest

- Interesse zeer beperkt
- Vooral paren met CF in familie!
- Ervaren drempels in reguliere zorg:

  -wachtlijsten

Holtkamp et al. submitted

POM project (ZonMw)

Kim Holtkamp

“Preconceptie dragerschapscreening Op Maat”

Evaluatie hoog-risico groepen

Barrières voor verdere implementatie:

- Gebrek aan kennis/bewustzijn bij verwijzers
- Discussie over verantwoordelijkheid
- Afwezigheid van vraag naar testen bij doelgroep
- Gebrek aan infrastructuur en richtlijnen

Holtkamp et al. Eur J Publ Health 2017
BMC Health Services Res 2017

2011: NHG standaard Preconceptiezorg, ook KNOV

Dragerschaptest HBP bespreken bij:

- Afkomst gebieden met een hoge dragerschapfrequentie HBP (Middellandse Zeegebied, Afrika, Azië, Midden-Oosten, Caribisch gebied)

- HBP-test kan in 1e lijn aangevraagd worden

=> NB. Testen op dragerschap is niet WBO vergunningplichtig

2018: Preconceptie Indicatielijst (PIL)

- In afrondende fase
- Beschrijft op hoofdlijnen inhoud preconceptiezorg en samenwerkingsafspraken
- Multidisciplinair ontwikkeld i.s.m. College Perinatale Zorg
- Vervangt NHG standaard

- Ook handvatten praktijk rond dragerschapstesten bij verhoogd risico, o.a. HBP, familiehuwelijken bijv. neef-nicht

2020: Richtlijn SKMS

- Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (>2017)
- “Preconceptie Dragerschapsscreening Hoog-risico groepen”
- In kaart brengen beschikbare testen en formuleren indicaties

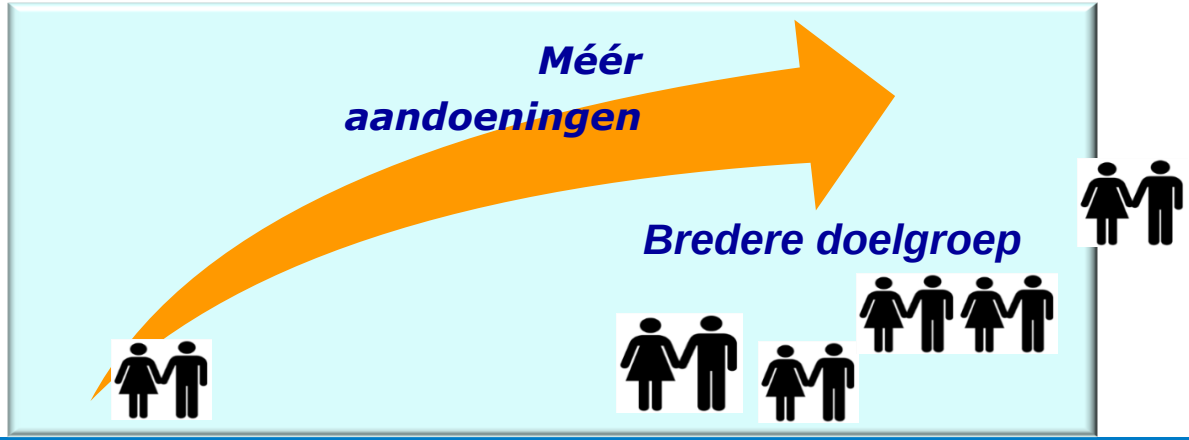
- **Werkgroep VKGN/VKGL**
  Kwaliteitsrichtlijnen & randvoorwaarden voor verantwoorde implementatie

Professionals online: www.huisartsengenetica.nl

Publieksinformatie: www.benikdrager.nl

Verschuiving van aanbod (‘verbreding’)

- Nieuwe technieken (Next Generation Sequencing) screening meerdere ziekten tegelijk mogelijk (minder kosten)
- Universeel aanbod (verhoogd toegankelijkheid & minder stigmatisatie)



Internationaal: toename commercieel aanbod

Dragerschapsscreening soms voor 250+ aandoeningen..

Kritische kanttekeningen bij aanbod

- aanbod tijdens zwangerschap
- late-onset aandoeningen
- mildere aandoeningen
- niet voor NL populatie ‘gevalideerd’
- counseling en follow-up?

Borry et al. Hum Reprod 2011

Wat willen mensen zelf?

Hoe staat men tegenover breed aanbod 50 ernstige aandoeningen?

- Online survey doelgroep (n=500) (2014)
- 1/3 zou test willen doen
- 44% voorkeur aanbod via huisarts
- 58% wil betalen (~€75)

Plantinga et al. EJHG 2016

UMCG: wetenschappelijke pilot studie (2016)

- via huisarts, 130 consulten
- 50 aandoeningen (70 genen), niet uit hielprik (geen CF, HBP)
- uitslag aan het paar (geen individuele uitslagen)

=> Overgang naar zorgaanbod, o.a. neef-nicht huwelijken

AMC: brede dragerschapstest 50 ziekten

Beschikbaar voor paren die dit wensen: online aanmelden
=> genetische counseling AMC

Welke ziekten?

50 ernstige autosomaal recessieve aandoeningen die beginnen op de kinderleeftijd

(CF, SMA, Sikkelcelziekte, Bèta-thalassemie, Ashkenazi joodse aandoeningen, founder mutaties)

Risicogroepen > medische indicatie mét vergoeding

Evaluatie brede dragerschapstest

Vragenlijsten en interviews

Hoe verder……?

Morele en praktische bezwaren brede test

Genoemd door stakeholders:

1. Urgent probleem? Behoefte?
2. Mogelijk om paren volledige/begrijpelijke informatie te geven?
3. Worden mensen aangesproken op hun reproductieve verantwoordelijkheid? Hoe verandert dit de maatschappij?
4. Zal breed testen leiden tot verslechtering zorg voor hoog-risico populaties?
5. Tot stigmatisatie van mensen met aandoening?

Van der Hout et al. Eur J Hum Genet 2016

Wat is haalbaar en wat is wenselijk…?

Europese aanbevelingen

Responsible implementation of expanded carrier screening
Recommendations of the European Society of Human Genetics

Lidewij Henneman, Pascal Borry, Davit Chokoshvili, Martina C. Cornel, Carla G. van El, Francesca Forzano, Alison Hall, Heidi C. Howard, Sandra Janssens, Hülya Kayserili, Phillis Lakeman, Anneke Lucassen, Sylvia A. Metcalfe, Lovro Vidmar, Guido de Wert, Wybo J. Dondorp and Borut Peterlin on behalf of the European Society of Human Genetics (ESHG)

Eur J Hum Genet 2016; e1-12

Samenvatting: wat is er beschikbaar (in NL)

- Kinderwensspreekuur (>2012)
- (Incidenteel) HBP (zwangerschap)
- Testen voor Joodse Gemeenschap
- Bij familiehuwelijken
- Commerciële testen
- Brede dragerschapstest UMCG (>2016)
- Brede dragerschapstest AMC/VUmc (>2016)

Zie: benikdrager.nl, huisartsengenetica.nl

Samenvatting

- Door technologische ontwikkelingen steeds meer mogelijk rond dragerschapsscreening
- Afweging voor- en nadelen

Vraagstukken

- Gericht op hoog risicogroepen of populatie breed?
- Kosten van verschillende type screening? (bv. paren, individu)
- Onnodige ongerustheid en valse zekerheid?
- Preconceptiezorg is geen urgente vraag bij publiek, (hoe) prioriteren?
- Hoe stigmatisatie en discriminatie van dragers en mensen met aandoening voorkomen?
- Nieuwe ontwikkelingen behandeling: dragerschapsscreening overbodig?

Wat is voor u nog onduidelijk wat betreft dragerschapsscreening?

- Laat het ons weten…!

L.Henneman@vumc.nl