

# Laat je kind onderzoeken voor je het maakt

**Geneeskunde** Een baby zonder ernstige erfelijke ziekte. Stellen die dat willen, kunnen hun DNA op tientallen ziekten laten testen. Nog vóór ze het kind maken.

Door **Wim Köhler**

**T**ot nu toe tien toekomstige ouderparen per maand, nog niet zwanger maar met plannen, laten zich op de aanleg voor 50 erfelijke ziekten onderzoeken in het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam. Dat kan daar sinds mei. Die mensen willen geen kind dat met een ernstige erfelijke ziekte ter wereld komt. Dat ernstig zal lijden, en niet oud zal worden.

Zij pionieren met een voor Nederland nieuwe manier van ziektepreventie: preconceptie genetische screening. Door zich allebei te laten testen kunnen ze de kans op een erfelijke ziekte bij hun kind iets beperken. Maar het zijn wel de ergste ziekten die die stellen kunnen vermijden: de ziekten beginnen op de kinderleeftijd, ze veroorzaken ernstig lijden en vaak een zeer vroege dood. Technische ontwikkelingen met DNA-diagnostiek maken deze test mogelijk, maar de vraag is of véél toekomstige ouders dit willen. In Amsterdam kost een test op 50 ernstige ziekten minimaal 650 euro. Geen ziektekostenverzekeraar die deze test vergoedt.

In Groningen wordt ook getest. In dit geval gratis, binnen strikt gereguleerd wetenschappelijk onderzoek, waar momenteel geen nieuwe deelnemers aan mee kunnen doen. Dat onderzoek kijkt hoe toekomstige ouders het vinden om zo'n test aangeboden te krijgen, hoe ze hem ervaren als ze meedoen en of huisartsen hem verantwoord kunnen aanbieden. In 9 huisartsenpraktijken kregen afgelopen voorjaar en zomer 4.000 18- tot 40-jarige vrouwen een uitnodiging om mee te doen, met hun partner. „Er waren vrouwen die zeiden dat ze geen kinderen hadden, of geen partner, of principiële bezwaren”, zegt Irene van Langen, hoogleraar klinische genetica aan het UMC Groningen en initiatiefnemer en onderzoeksleider van de Groningse test. Er reageerden 800 vrouwen, en 200 paren maakten een afspraak om voors en tegens te bespreken. Er zijn nu ongeveer 100 testen uitgevoerd.

In Amsterdam en Groningen wordt geschat dat ongeveer 1 op de 150 koppels die zich laat testen de kans loopt op een kind met een van de ernstige erfelijke ziekten uit de test. Het gaat om recessieve ziekten (zie kader), wat betekent dat dat ene paar met pech een kans van 25 procent heeft op een ziek kind. Bij ieder kind dat ze krijgen.

Na een alarm-uitslag kunnen ze afzien van kinderen. Ze kunnen zwanger worden en het ongeboren kind op die ene ziekte laten onderzoeken. En abortus laten plegen als het kind de ziekte heeft. Of zich voorbereiden op de geboorte van een ziek kind. Ze kunnen ook kiezen voor een ivf-zwangerschap en de embryo's in het laboratorium laten onderzoeken op de ziekte. Andere mogelijkheden zijn: andere partner, zaad- of eicel donor, adoptie.

„Hier in Amsterdam kregen we een koppel uit Groningen op ons spreekuur”, vertelt Phillis Lakeman, klinisch geneticus in het Amsterdamse AMC en een van de drijvende krachten achter de test van het VU medisch centrum (VUmc) en het

AMC. „Hun burens deden mee aan het Groningse onderzoek. Zij wilden ook, maar mochten niet, want ze waren geen patiënt bij een deelnemende huisarts.”

Dat koppel had ook bloed kunnen opsturen naar het bedrijf Gendia in Antwerpen. Dat biedt onder de naam STID een test van het Amerikaanse bedrijf Counsyl aan. Gendia is in Nederland bekend omdat het al een paar jaar een test op downsyndroom bij zwangeren aanbiedt (de NIPT) die in Nederland niet voor iedereen beschikbaar was. Dat verandert naar verwachting begin 2017. „We hebben inmiddels 17.000 NIPT's in Nederland gedaan”, aldus Gendia-directeur en geneticus Patrick Willems. „Maar voor de STID loopt het niet storm. Dat waren er in twee jaar tijd nog geen 100, wat mij verwondert.” En bovendien: toekomstige ouders melden zich meestal bij Gendia voor een STID als ze al zwanger zijn.

## Andere tests rond de geboorte

Deze preconceptietests voor alle potentiële ouders, nieuw in Europa, vult andere tests rond de geboorte aan. Er zijn drie tests tijdens de zwangerschap (de screening op downsyndroom bij 11 tot 13 weken zwangerschap en op aangeboren afwijkingen tijdens de 12- en 20-weeken-echo). En kort na de geboorte is er de hiel prik, waarbij wordt gekeken of de baby lijdt aan 17 (binnenkort 31) behandelbare erfelijke ziekten.

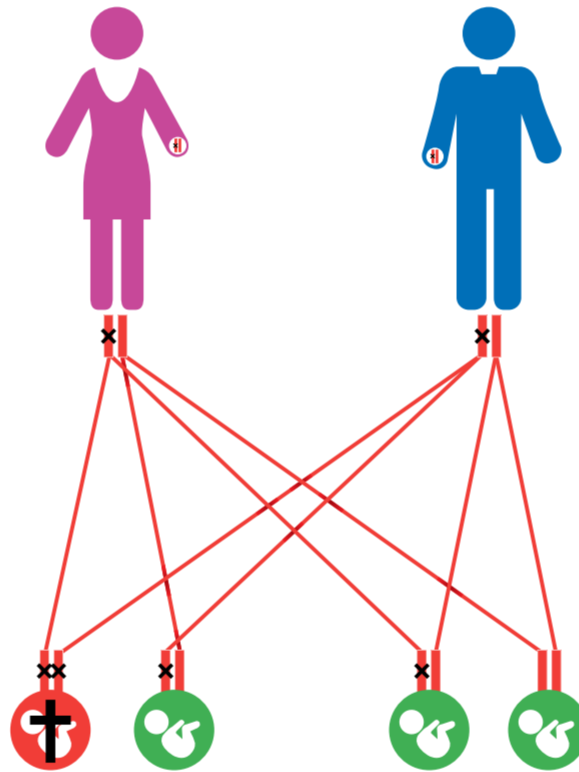
Als de preconceptietest die pionierende paren nu proberen, gebruikelijk wordt, zullen andere tests op foetus en embryo niet overbodig worden. Veel genmutaties die erfelijke ziekten veroorzaken ontstaan pas tijdens de conceptie en zijn dus niet bij de ouders te vinden. En veel aangeboren afwijkingen zijn niet erfelijk en ontstaan ook in de zwangerschap.

De preconceptietest zoekt recessief erfelijke ziekten. Zowel de Amsterdamse als de Groningse test kijken naar een vijftigtal van die ziekten. Maar ongeveer eenderde van de ziekten in de Amsterdamse test zijn andere dan in de Groningse. De STID-test van Gendia ([www.stid-gendia.net](http://www.stid-gendia.net)) geeft voor de helft van de 650 euro die mensen in Amsterdam betalen een uitslag op het dubbele aantal (104) ziekten. Lang niet alle ziekten van de Groningse en Amsterdamse test zitten bij de 104 van Gendia.

„De Belgische test werd hier als eerste aangeboden”, zegt Irene van Langen, „maar wij als Nederlandse klinisch geneticus vinden hem niet erg verantwoord. Dat is vanwege de mix van milde en ernstige ziekten waar de test naar kijkt, wat voorlichting erover moeilijk maakt.” En ook omdat de Gendia-test (van oorsprong Amerikaans) niet specifiek op mutaties in Nederlandse families is gebaseerd. „De restkansen om toch nog drager te zijn van een ziekte waarop wordt getest is bij de STID groter dan bij de Groningse en Amsterdamse. Ik vind dat zorgelijk”, zegt Phillis Lakeman.

„Dat klopt”, zegt Patrick Willems van Gendia. „Maar in de Amsterdamse test zitten een paar genmutaties die in Nederland alleen bij oorspronkelijke Volendammers voorkomen. Daar hebben mensen buiten Volendam niets aan. De Amsterdamse test is beperkt en duur en in de

Een man en een vrouw die samen een kind willen hebben kans op een kind met een recessief erfelijke ziekte als ze beide hetzelfde ziekmakende gen in zich hebben. Dat is in Nederland bekend om zo bij ongeveer 1 op de 150 paren.



Een kind erft van ieder gen één kopie van de vader en één van de moeder. Bij iedere geboorte is er bij het paar hier boven een kans van 1 op 4 op een ziek kind. Omdat 1 op de 150 ouders zo'n gezamenlijk ziekteveroorzakend gen hebben, heeft 1 op de 600 kinderen een ernstige recessieve ziekte.

Groningse test ontbreken ziekten waar in andere landen juist vaak op wordt gescreend.”

Van Langen en Lakeman werken samen met de Werkgroep Preconceptiedrager-schapscreening van de beroepsvereniging van klinisch genetici die richtlijnen voor de testpraktijk opstelt. Lakeman: „Een van de redenen dat we dit voorjaar de test in Amsterdam zijn gaan aanbieden, terwijl in Groningen onderzoek begon, is dat we een verantwoord aanbod tegenover de vanuit België aangeboden test willen zetten. We vinden dat er voor mensen die het willen een goede test moet zijn.”

Die onderlinge discussie roept de vraag op hoe de ziekten voor de huidige tests zijn geselecteerd. En: wat is de kans om een van de geteste ziekten te krijgen?

## Verschil in mutaties

Er zijn honderden, of duizenden recessief erfelijke ziekten. Eén ziekte kan door een fout in verschillende genen ontstaan. En in ieder van die genen kunnen mutaties op verschillende plaatsen in het gen de ziekte veroorzaken. Maar de ernst van een ziekte kan per mutatie verschillen. En dan zijn er nog mutaties die helemaal niks veranderen aan de gezondheid van de drager. Geneticus die een test samenstellen moeten de verschillen kennen.

De 50 ziekten in de Groningse en Amsterdamse tests en de 100 in de Gendia-test zijn dus een selectie uit honderden. De ziekten in de voor onderzoek ontwikkelde Groningse test zijn het scherpst gedefinieerd: ernstige onbehandelbare ziekten die direct na de geboorte of bij jonge kinderen beginnen. De patiënten overlijden meestal in de kinderjaren. Van Langen: „Als je als eerste in Europa zo'n onderzoek gaat doen, was de conclusie van een consensusbijeenkomst die we organiseerden, dan moet je beginnen met onomstreden ziekten. Begin niet met discussies over wat een ernstige ziekte is, maar met discussies over de test.”

In de Amsterdamse test ([www.drager-schapstest.nl](http://www.drager-schapstest.nl)) zitten ook een paar iets mildere ziekten. Die test heeft een andere geschiedenis. Klinisch geneticus van VUmc en het AMC hadden al tests voor ziekten die bij sommige bevolkingsgroepen relatief vaak voorkomen. Het gaat om Volendammers, mensen die oorspronkelijk uit Suriname, het Caribisch gebied of Middellandse landen komen, en om mensen met een Ashkenazy-joodse achtergrond. En er was een test op cystische fibrose (CF, taaislijmziekte), de meestvoorkomende ernstige recessief erfelijke ziekte in Nederland. 1 op de 32 Nederlanders van Nederlandse afkomst is drager van het ziekteveroorzakend gen. Jaarlijks worden zo'n 35 baby's met CF in Nederland geboren.

Voor Volendammers was er een test omdat in het dorp vier erfelijke recessieve ziekten relatief veel voorkomen. Die kwamen aan het licht nadat het dorp eind 14e eeuw ontstond en werd bevolkt met zeven families die er generaties lang een geïsoleerd bestaan leidden. Lakeman: „Van de oorspronkelijke Volendammers is 1 op de 4 drager van een van de 'Volendamse' aandoeningen. Dat is erg veel.”

Ponto-cerebellaire hypoplasie type 2 is waarschijnlijk de meestvoorkomende ernstige recessieve ziekte in de Volendamse bevolking. Het is een hersenziekte waarbij het bovineind van de hersenstam en de kleine hersenen niet goed worden aangelegd. De kinderen blijven steken op het ontwikkelingsniveau van een baby en overlijden vaak erg jong.

En zo waren er ook tests voor Surinamers (1 op de 7 is drager van het gen voor sikkelcelanemie en thalassemie) en Ashkenazy-joden. Daar komt de hersenziekte Tay-Sachs veel voor. Testen op erfelijke ziekten is onder Ashkenazy-joden al sinds de jaren zeventig gebruikelijk.

„De afzonderlijke tests van VUmc en het AMC zijn samengevoegd”, zegt Lakeman. „Dat was goedkoper, makkelijker en minder stigmatiserend. En we hebben hem aangevuld met ernstige recessieve ziekten waarmee in Nederland jaarlijks minstens 1 à 2 kinderen worden geboren.”

In de Amsterdamse test zitten daardoor wel de relatief vaak voorkomende ziekten CF, sikkelcelanemie en thalassemie - in de Groningse niet. Maar zowel Lakeman als Van Langen schatten dat 1 op de 150 geteste koppels er als gezamenlijk drager van een van de ziekten uitkomt. En aangezien een toekomstig kind van zo'n paar een kans van 1 op 4 op de ziekte heeft, kan een paar dat zo'n test laat doen de kans op een kind met een erfelijke ziekte met 1 op 600 verminderen. Dat is een kansreductie van 0,15 procentpunt. In

Deze preconceptietests geven allerminst een garantie op een gezond kind.

Nederland gaat het jaarlijks om 255 kinderen. Ongeveer net zoveel als er kinderen met downsyndroom worden geboren.

Die 0,15 procent is weinig ten opzichte van de kans van 3 procent die een baby heeft op een aangeboren afwijking. Die preconceptietests geven allerminst een garantie op een gezond kind.

„We zijn niet alleen met kansreductie bezig”, zegt Lakeman. „We zijn bezig de ellendige gevolgen te beperken. Wij zien hier ouders waarvan de gezinnen ontwricht zijn door de geboorte van een kindje met een ernstige stofwisselingsziekte. Die kinderen lijden. Als er al een behandeling is, is die niet afdoende, en die kinderen overlijden jong. Dat is verschrikkelijk voor de kinderen en voor de gezinnen. Voor de relaties. Die mensen hebben geen enkele mogelijkheid om dat van te voren te weten. Daar kan zo'n test een eind aan maken.”

Van Langen: „Als je de test naar 500 ziekten uitbreidt, verlaag je de kans met 1 procentpunt. Dan zitten er bijvoorbeeld ook vormen van erfelijke doof- en blindheid bij. Er zijn mensen die die ziekten bij hun kinderen willen voorkomen, maar je moet eerst een discussie voeren over de vraag of je hiervoor een test wilt aanbieden. En of de verzekering die betaalt.”

## MUTATIES IN HET DNA

Bij een recessief erfelijke ziekte moeten vader én moeder het ziekmakende gen overdragen

Ieder mens wordt geboren met ruim 20.000 genen. Of eigenlijk ruim 40.000, want van ieder gen liggen in iedere lichaamscel twee kopieën. Een ervan is oorspronkelijk afkomstig van de moeder, de ander van de vader.

Een gen bevat de erfelijke code voor een eiwit, vastgelegd in een lange keten van een paar honderd tot duizenden van de basen adenine (A), guanine (G), cy-

tosine (C) en thymine (T). Die A, G, C en T zijn de letters van de erfelijke code.

Elk van die letters kan veranderen als een cel deelt, ook als er eicellen of sperma ontstaan. Zo ontstaan evolutionaire verschillen. Sommige veranderingen hebben geen effect op het eiwit dat op basis van het gen wordt gemaakt. Andere kunnen verhinderen dat het eiwit wordt gemaakt, of ze laten een

niet-werkend eiwit ontstaan.

Bij een dominante mutatie is een verandering in één gen bepalend voor ziekte of dood. Voor een recessieve ziekte moet iemand een ziekmakende mutatie in beide genen, van zowel vader als moeder, hebben. Wanneer twee mensen samen een kind willen, en ze zijn allebei drager van hetzelfde ziekmakende gen voor een recessieve ziekte,

dan is er een kans van 1 op 4 dat hun kind beide ziekmakende genen erft. En ziek is. Die ouders zijn zelf drager van zo'n ziektegen, maar ze zijn tegen de ziekte beschermd doordat ze ook een niet-ziekmakende kopie van het betreffende gen in al hun lichaamscellen hebben. Sterker nog: er zijn sterke vermoedens dat het dragerschap van één ziekmakende mutatie soms tegen andere ziekten beschermt.



Ieder mens is drager van 50 tot 100 ziektegenen (met zwart tekeningetje) voor recessief erfelijke ziekte. Maar is niet ziek omdat er ook een 'gezond' gen is.

