

Foetale therapie voor het Down-syndroom

Citation for published version (APA):

de Wert, G., & Dondorp, W. (2016). Foetale therapie voor het Down-syndroom: Een proactieve ethische reflectie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 160(29), Article D307.
<https://www.ntvg.nl/system/files/publications/d307.pdf>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

ETHIEK

Foetale therapie voor het Down-syndroom

EEN PROACTIEVE ETHISCHE REFLECTIE

Guido M.W.R. de Wert en Wybo J. Dondorp

Prenatale screening op Down-syndroom is tot nu gericht op het mogelijk maken van een weloverwogen keuze over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap. De niet-invasieve prenatale test (NIPT) op Down-syndroom biedt echter wellicht een mogelijkheid voor het toepassen van foetale neurocognitieve therapie voor het Down-syndroom (FTDS). Dierexperimenteel onderzoek in muismodellen is veelbelovend en maakt een proactieve ethische reflectie op klinische trials urgent. Deze beschouwing bevat een exploratie van de ethische aspecten van FTDS. Bezwaren op grond van onder andere het zogenoemde 'sociale model van handicaps' lijken niet overtuigend. FTDS strookt in beginsel met argumenten in termen van respect voor autonomie, weldoen en rechtvaardigheid. Dit laat onverlet dat een nadere analyse van de wenselijkheids- en zorgvuldigheidsvragen rond FTDS is vereist.

In het verlengde van de steeds betrouwbaarder technieken voor prenatale screening bestaat er een toenemende belangstelling voor de ontwikkeling van foetale therapie. De laatste jaren zijn er belangrijke vorderingen gemaakt wat betreft minimaal- en niet-invasieve behandelingen. Minder bekend is het onderzoek naar foetale therapie voor foetussen met het Down-syndroom (FTDS), en dan met name neurocognitieve therapie door het stimuleren van de foetale neurogenese.^{1,2} Wij willen met deze beschouwing bijdragen aan een proactieve ethische reflectie op FTDS.

PRENATALE SCREENING OP DOWN-SYNDROOM

Prenatale screening op trisomie 21 – Down-syndroom – was in ons land jarenlang alleen beschikbaar voor zwangere vrouwen boven de 36 jaar. Sinds 2007 moet aan alle zwangere vrouwen worden gevraagd of zij informatie willen over de combinatietest, een combinatie van echografische nekplooiemeting en bloedonderzoek. Met deze test kan de kans op een kind met onder meer het syndroom van Down worden geschat. Bij een verhoogde kans wordt prenatale diagnostiek met een vruchtwaterpunctie of vlokentest aangeboden. Deze diagnostische onderzoeken kunnen een miskraam opwekken. Sinds 2014 is in ons land de niet-invasieve prenatale test (NIPT) beschikbaar als eerste vervolgstest voor vrouwen die blijkens de combinatietest een verhoogde kans hebben op een kind met Down-syndroom. Door de betere testkwaliteiten van de NIPT kan het aantal vrouwen met een indicatie voor invasieve diagnostiek, en dus het aantal miskramen, sterk worden beperkt.³ Wellicht wordt de NIPT binnenkort ook in ons land naast of in de plaats van de combinatietest aan alle zwangere vrouwen aangeboden als eerste screeningstest.

ETHISCH DEBAT

De NIPT geeft aanleiding tot intensivering van het ethisch debat over prenatale screening. Voor 'pro-life'-critici is abortus vergelijkbaar met infanticide. Volgens sommige feministen creëert het aanbod van deze screening een druk op vrouwen om te voorkomen dat een kind met Down-syndroom wordt geboren. En volgens aanhangers van het 'sociale model van handicap' is het

Universiteit Maastricht, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, afd. Metamedica, onderzoeksscholen CAPHRI en GROW, Maastricht.

Prof.dr. G.M.W.R. de Wert en dr. W.J. Dondorp, ethici.

Contactpersoon: prof.dr. G. de Wert

(G.deWert@maastrichtuniversity.nl).

belangrijkste probleem van mensen met een beperking van maatschappelijke aard; deze screening bevat, zo betogen zij vaak, een discriminerend waardeoordeel over mensen met Down-syndroom als 'tweederangsburgers'. Volgens de dominante opvatting zijn deze bezwaren echter niet overtuigend; selectieve abortus kan moreel aanvaardbaar zijn om leed voor het kind of gezin te voorkomen en gelet op het doel van het screeningsaanbod valt ook moeilijk vol te houden dat prenatale screening inherent discriminatoir zou zijn. Het doel van prenatale screening is namelijk niet het voorkomen van kinderen met Down-syndroom, maar het verschaffen van individuele keuzemogelijkheden aan aanstaande ouders die passen bij hun eigen opvattingen en draagkracht.³⁻⁵ Hoe het screeningsaanbod in de praktijk vorm krijgt, moet dan wel stroken met dat doel. Het bieden van evenwichtige, zowel medische als psychosociale, informatie over het syndroom van Down, over het leven met een kind met Down-syndroom, en het geven van niet-directieve counseling is in de praktijk een hele uitdaging. Een belangrijke voorwaarde is ook dat de samenleving de inclusie van mensen met het syndroom van Down tot haar verantwoordelijkheid rekent.

FTDS KANSRIJK DANKZIJ NIPT

Tot nu toe bestaat er alleen medische therapie voor bepaalde symptomen van Down-syndroom, zoals voor een aantal aangeboren hartafwijkingen.⁶ Er is geen behandeling voor de verstandelijke beperking die veelal wordt gezien als het kernsymptoom van het syndroom van Down. Daarin komt wellicht verandering. In het buitenland vindt onderzoek plaats naar neurocognitieve FTDS, bijvoorbeeld door Diana Bianchi, die vooral bekend is vanwege haar sleutelrol in het onderzoek naar NIPT en de implementatie daarvan. De onderzoekers zijn ervan overtuigd dat neurocognitieve therapie bij foetussen met Down-syndroom vroeg in de zwangerschap moet beginnen.² Ze onderzoeken de farmacotherapeutische opties voor stimulatie van de foetale neurogenese, waaronder apigenine, een antioxidant. Vooralsnog gaat het om onderzoek met muismodellen voor trisomie. De resultaten hiervan zijn volgens de onderzoekers veelbelovend. Dit blijkt onder andere uit het verbeterde geheugen van de behandelde muizen. Sommige onderzoekers verwachten dat de eerste klinische trials over 2-4 jaar kunnen beginnen. Hierdoor zou NIPT, in de woorden van Bianchi, een 'window of opportunity' worden voor FTDS.

ETHISCHE REFLECTIE

Al staat het onderzoek naar FTDS nog in de kinderschoenen, een proactieve ethische reflectie is van belang. Wij beperken ons hier tot een exploratie van enkele deelaspecten.

PRINCIPIËLE BEZWAREN?

Uit de schaarse literatuur over FTDS komt kritiek naar voren die vergelijkbaar is met de eerder genoemde kritiek op selectieve abortus vanwege het syndroom van Down: 'Deze medicalisering is niet waar mensen met Down-syndroom en hun families behoefte aan hebben, van belang is veeleer maatschappelijke acceptatie en ondersteuning.'⁷ Sommige ouders vinden bovendien dat het hebben van een kind met het syndroom van Down bevorderlijk is voor morele groei: 'Je wordt er een beter mens door.' Uit kleinschalig onderzoek blijkt echter dat een groot aantal ouders een toekomstige, al dan niet foetale, therapie voor het syndroom van Down zou toejuichen.⁸ In het argument van de bedoelde morele groei zien wij geen reden om bij voorbaat mogelijkheden tot vermindering van de last van aangeboren handicaps af te wijzen.

PRINCIPIËLE ARGUMENTEN VÓÓR FTDS

Stel dat FTDS veilig en effectief is, welke argumenten pleiten dan vóór toepassing? Ten eerste zijn er argumenten die te maken hebben met autonomie. Neurocognitieve therapie kan de wilsbekwaamheid, en daarmee de autonomie, van kinderen met Down-syndroom bevorderen. Ook de reproductieve autonomie van zwangere vrouwen kan worden vergroot. Ze krijgen naast de opties om de zwangerschap uit te dragen of af te breken de optie voor behandeling.

Ten tweede zijn er argumenten die betrekking hebben op weldoen. Als de zelfredzaamheid van kinderen met het syndroom van Down wordt bevorderd, kan ook het welzijn van deze kinderen toenemen. Bovendien kan FTDS een alternatief bieden voor het afbreken van een gewenste zwangerschap en daarmee een trauma bij de zwangere vrouw voorkomen. Wie twijfelt aan de zin van onderzoek naar FTDS met een verwijzing naar de optie van selectieve abortus als 'effectieve preventie', vergeet dat dit voor de vrouw een vaak zeer belastende verlegenheidsoplossing is.

FTDS kan wellicht, ten derde, ook worden bepleit als eis van rechtvaardigheid, als men ervan uitgaat dat rechtvaardigheid niet alleen compensatie vereist van de natuurlijke ongelijkheid die samenhangt met aangeboren handicaps, maar ook het voorkomen of bij de wortel aanpakken daarvan.⁹

Wie de tot nu toe gangbare prenatale screening op onder andere het syndroom van Down veroordeelt vanwege de

vermeende link met infanticide, zoals eerder genoemd, zal de ontwikkeling van FTDS vooral toejuichen als instrument in de 'oorlog tegen abortus'. Voor de morele rechtvaardiging van FTDS volstaan echter argumenten die betrekking hebben op het welzijn en de autonomie van zowel de vrouw of het paar als het toekomstige kind.

KADER VOOR ZORGVULDIGE ONTWIKKELING

Bij foetale therapie gaat het grotendeels om wetenschappelijk onderzoek. Dat geldt zeker voor FTDS. Verantwoorde innovatie impliceert een stapsgewijze aanpak die uit 2 stappen bestaat: adequaat preklinisch onderzoek gevolgd door klinische trials.¹⁰ De eerste stap vergt onder andere onderzoek met dieren, gericht op het (voor zover mogelijk) testen van de veiligheid en effectiviteit van FTDS. Vooralsnog gaat het om onderzoek met muismodellen. Nadere discussie is nodig over de mogelijke meerwaarde van het gebruik van andere diermodellen.

De tweede stap bestaat uit de eerste toepassingen van experimentele FTDS bij de mens. Deze moet worden ingebed in gedegen wetenschappelijk onderzoek, waarbij rekening gehouden moet worden met de in de Embryowet vastgelegde procedurele en materiële criteria voor wetenschappelijk onderzoek met foetussen. Wij beperken ons hier tot enkele kanttekeningen bij dit wetenschappelijk onderzoek.

PROPORTIONALITEIT

Het is een vereiste dat de mogelijke voordelen van foetale therapie opwegen tegen de mogelijke nadelen van de interventie, zowel voor het toekomstige kind als voor de zwangere vrouw. Bij FTDS gaat het om een vorm van niet-invasieve medicamenteuze foetale therapie, waarvan de gezondheidsrisico's voor beiden beperkt lijken. Overigens volgt dat niet vanzelfsprekend uit de kwalificatie; voor iedere nieuwe vorm van foetale therapie, invasief of niet, zullen die risico's terdege in kaart gebracht moeten worden.

Het beoogde voordeel van neurocognitieve FTDS vergt een nadere reflectie.¹¹ Wij stippen hier slechts enkele punten aan. Om te beginnen: wordt een 'normalisering' van het IQ van mensen met het syndroom van Down beoogd, of is een verbetering van het IQ in vergelijking tot het gemiddelde bij mensen met Down-syndroom voldoende? De aanname dat iedere verhoging van het IQ een voordeel is voor mensen met het syndroom van Down lijkt discutabel. Een 'hoger functionerende' persoon met het Down-syndroom is zich waarschijnlijk meer bewust van zijn of haar beperkingen met daardoor wellicht een hogere lijdensdruk. Is een kind met het syndroom van Down daadwerkelijk beter af wanneer de verhoopde normalisering van het IQ niet wordt gehaald? Hierbij speelt

ook dat een hoger functionerende persoon met het Down-syndroom zich waarschijnlijk bewuster is van het grote risico op dementie op middelbare leeftijd.

Daarbij heeft volgens de onderzoekers neurocognitieve FTDS alleen vroeg in de zwangerschap kans van slagen. Dan is echter om te beginnen het risico op een spontane miskraam van een aneuploïde foetus aanzienlijk, wat betekent dat bij de beoordeling van de proportionaliteit van eventuele behandeling rekening gehouden moet worden met een gereede kans dat de zwangerschap niet zal leiden tot de geboorte van een kind. Bovendien is de vraag of de aard en ernst van eventuele andere symptomen van het Down-syndroom – en dan met name hartafwijkingen – die voor de vrouw wellicht ook reden zijn om te besluiten tot selectieve abortus, dan al betrouwbaar vast zijn te stellen. Het zou dus kunnen dat men intervenueert bij een foetus die later alsnog, al dan niet spontaan, wordt geaborteerd. Het is ook van belang te weten wat een geslaagde neurocognitieve FTDS zou betekenen voor de vraag naar en beoordeling van postnatale interventies. Zou met name cosmetische gelaatschirurgie dan niet eerder gerechtvaardigd kunnen zijn?

GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

Kandidaat-deelnemers moeten adequaat worden geïnformeerd opdat zij een weloverwogen beslissing kunnen nemen. Het is vooral van belang om de therapeutische misconceptie te vermijden; neurocognitieve FTDS is niet alleen slechts partieel – dat wil zeggen: FTDS kan niet alle verschijnselen wegnemen, de term is dus potentieel misleidend –, maar ook experimenteel – de uitkomsten zijn op voorhand onzeker.

SELECTIE VAN PROEFPERSONEN

Welk inclusie criterium is verantwoord voor de selectie van proefpersonen? Moeten alle vrouwen die een kind met het syndroom van Down verwachten in aanmerking komen voor deelname aan de trial, inclusief de vrouwen die eerder wilden kiezen voor abortus maar daarvan afzien nu de mogelijkheid bestaat van een experimentele FTDS die hun kind wellicht 'normaliseert'? Het risico is dat het resultaat van de behandeling tegenvalt en dat de vrouw later zegt: 'Als ik dit had geweten, had ik de zwangerschap toch laten afbreken.' Zou men er daarom voor moeten kiezen alleen vrouwen te includeren die hoe dan ook de zwangerschap willen uitdragen en die in geval van 'geen verbetering' niet slechter af zijn dan zij anders zouden zijn geweest?

VERANTWOORD OUDERSCHAP IN UTERO

Van oudsher is prenatale screening en diagnostiek gericht op het mogelijk maken van een weloverwogen keuze over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap. Counse-

ling hierover moet, vanwege het beladen en persoonlijke karakter van deze beslissing, niet directief zijn. De bevindingen bij prenatale screening zullen echter steeds vaker kunnen leiden tot optimalisering van de gezondheid van het toekomstige kind. De ontwikkeling van FTDS past in deze trend.¹ Als afbreken van de zwangerschap niet wordt overwogen, lijkt directief counsellen in het belang van het toekomstige kind in beginsel verantwoord, mits de desbetreffende interventie voor de vrouw weinig belastend en veilig is en voor het kind veilig en effectief is.

Hoe kan voorkomen worden dat de beschikbaarheid van beide opties (abortus en behandeling) leidt tot onhelderheid over de opstelling die van hulpverleners mag worden verwacht? Het is niet denkbeeldig dat de verschillende boodschappen die passen bij deze keuzes door elkaar gaan lopen, met als gevolg misplaatste directiviteit waar het een mogelijke beslissing tot afbreken betreft en al even misplaatste neutraliteit ten opzichte van een mogelijke behandeling die het kind een betere toekomst kan geven (verondersteld dat aan de genoemde voorwaarden is voldaan).

Bovendien keert de traditionele kritiek van sommige feministische auteurs in gewijzigde vorm terug: 'Terwijl de traditionele screening op foetale afwijkingen vrouwen prest tot selectieve abortus, creëert de opmars van foetale therapie een druk om, als de zwangerschap wordt uitgedragen, gebruik te maken van de therapeutische opties.' Natuurlijk moet een eenzijdige nadruk op de ver-

antwoordelijkheid van de zwangere vrouw voor het toekomstige kind worden voorkómen, maar dat is iets anders dan te zeggen dat bij beslissingen over foetale therapie niet ook naar dat aspect moet worden gekeken. Hoe vorm te geven aan verantwoord ouderschap in utero, en wat betekent dat voor adequate counseling?

TOT SLOT

Ook los van – discutabele – 'pro-life'-argumenten tegen al dan niet selectieve abortus, zijn er in principe belangrijke ethische argumenten die pleiten voor de ontwikkeling van foetale neurocognitieve therapie voor het Down-syndroom. Een nadere proactieve ethische discussie over de voorwaarden waaronder deze behandeling, om te beginnen in wetenschappelijk onderzoek, kan worden aangeboden aan zwangere vrouwen die een kind met het syndroom van Down verwachten, is belangrijk en urgent. Een toekomstige effectieve en veilige FTDS zal de praktijk van en discussie over prenatale screening op Down-syndroom wezenlijk veranderen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 mei 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D307

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D307**

LITERATUUR

- 1 Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med.* 2012;18:1041-51.
- 2 Stagni F, Giacomini A, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R. Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:265.
- 3 NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Publicatienr. 2013/34. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013.
- 4 De Wert G. Erfelijkheidsonderzoek en ethiek: een Gordiaanse knoop. *Wijsgerig Perspectief.* 1999;40:150-6.
- 5 Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1438-50.
- 6 Newton RW, Puri S, Marder L. Down Syndrome. Current perspectives. London: Mac Keith Press; 2015.
- 7 Solomon A. Far from the tree. Parents, children and the search for identity. NY: Scribner; 2012.
- 8 Inglis A, Lohn Z, Austin JC, Hippman C. A 'cure' for Down syndrome: what do parents want? *Clin Genet.* 2014;86:310-7.
- 9 Buchanan A, Brock DW, Daniels N, Wikler D. From chance to choice. *Genetics & Justice.* Cambridge: CUP; 2000.
- 10 Zorg voor het ongeboren kind. Publicatienr. 2009/01. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009.
- 11 De Wert G. 'Medicalisering' van de voortplanting: een ethische verkenning van prenatale screening. *Tijdschr Gezondheidszorg en Ethiek.* 2013;23:78-83.