

IV.1.4 Diagnostiek van nog te verwachten aandoeningen en predispositie voor ziekten

J.A. Raymakers, E. Garcia Gonzalez

Inleiding

Er is maar een ding waar de mens zeker van is: dat hij eens zal sterven. Voor de christen betekent dat de overgang naar zijn uiteindelijke bestemming. Het is ook zeer waarschijnlijk dat we te maken zullen krijgen met meer of minder ernstige ziekten naar mate bij ouder worden die tot de dood kunnen bijdragen. En de meesten van ons weten niet wanneer en hoe wij zullen worden getroffen door ziekten die tot de dood kunnen bijdragen. Wanneer en hoe dat zal gebeuren gebeurt blijft onbekend. De exponentiele en snelle ontwikkelingen in de genetica en biotechnologie hebben het mogelijk gemaakt te voorspellen wat de kans is dat iemand een genetische ziekte in de toekomst zal ontwikkelen.

Indachtig het woord van de Heer: 'Weest waakzaam, want gij kent dag noch uur' (Mt. 25, 13) is het passend om zo goed mogelijk voorbereid te zijn op wat op onze weg komt, opdat we wanneer het komt niet uit het veld geslagen worden. De angst voor het lijden, dat in dit leven onvermijdelijk is, moet niet de reden zijn om er de ogen voor te sluiten. Dat heeft gevolgen voor de wijze waarop men om moet gaan met informatie die een aanwijzing is voor nog te verwachten ziekte. Genetische kennis geeft ons de mogelijkheid om preventieve maatregelen te nemen die het risico op bepaalde ziekten of de ernst daarvan verminderen, ook als het in voor de meeste ziektes om een kans gaat. [1: J.X. Chong, K.J. Buckingham, S.N. Jhangiani, C. Boehm, N. Sobreira, J.D. Smith, T.M. Harrell, M.J. McMillin, W. Wiszniewski, T. Gambin, Z.H. Coban Akdemir, K. Doheny, A.F. Scott, D. Avramopoulos, A. Chakravarti, J. Hoover-Fong, D. Mathews, P.D. Witmer, H. Ling, K. Hetrick, L. Watkins, K.E. Patterson, F. Reinier, E. Blue, D. Muzny, M. Kircher, K. Bilguvar, F. Lopez-Giraldez, V.R. Sutton, H.K. Tabor, S.M. Leal, M. Gunel, S. Mane, R.A. Gibbs, E. Boerwinkle, A. Hamosh, J. Shendure, J.R. Lupski, R.P. Lifton, D. Valle, D.A. Nickerson, G. Centers for Mendelian and M.J. Bamshad. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. Am J Hum Genet. 20150709 ed 2015, 97, 199-215 doi:10.1016/j.ajhg.2015.06.009.] Tegelijkertijd zijn er nog geen therapieën ontwikkeld voor de behandeling van het merendeel van de ziektes die door genetische tests kunnen worden opgespoord, wat de therapeutische kloof wordt genoemd. De vraag is dan in welke mate het moreel goed is, of zelf een morele plicht is, gebruik te maken van beschikbare genetische testen om informatie te verkrijgen die een indicatie is voor nog te verwachten ziekten. En als tweede vraag: welke redenen en omstandigheden het verkrijgen van deze informatie vereisen of rechtvaardigen.

1.4.1 Genetisch onderzoek en onderzoek op markers van aangeboren genetische aandoeningen

Het ontcijferen van het menselijke genoom door het Human Genome Project (HGP) heeft nieuwe perspectieven

geboden voor een beter begrip van de moleculaire basis van ziekten, de mechanismen van het doorgeven van erfelijke defecten en de factoren die het risico vergroten om een genetische ziekte op te lopen. Deze kennis heeft het mogelijk gemaakt methoden te ontwikkelen om de genetische samenstelling (het DNA) van elk individu te analyseren en genetische fouten (mutaties) die de basis vormen van de ontwikkeling van vele ziekten op te sporen.

Binnen de genetische ziektes kan er een onderscheid worden gemaakt tussen monogene ziektes die worden veroorzaakt door een mutatie in één enkel gen, en multigenetisch of multifactoriële aandoeningen die worden veroorzaakt door het samenspel van variaties in verschillende genen in combinatie met omgevingsfactoren.

Monogene ziekten zijn meestal zeldzaam en kunnen meteen vanaf de geboorte optreden, ofwel zich later in het leven manifesteren meestal na de reproductieve jaren (late onset ziektes). De meeste van de monogene genetische ziektes gaan gepaard met veel leed en lage kwaliteit van leven en vaak tot een vroegen dood. Voorbeelden van ziektes die al in de kinderleeftijd tot uiting komen zijn onder anderen cystische fibrose (taaislijmziekte) en spierdystrofie (spierafbraak). Late onset ziektes zijn de ziekte van Huntington of de spierziekte myotone dystrofie. [2: T.L. Apgar and C.R. Sanders. Compendium of causative genes and their encoded proteins for common monogenic disorders. Prot Scien 2022, 31, 75-91
doi:http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.]

Multifactoriële aandoeningen komen vaker in de bevolking voor dan monogene ziekten. Net als in het geval van monogene aandoeningen kunnen sommige multifactoriële aandoeningen al bij de geboorte aanwezig zijn, - bijvoorbeeld spina bifida (open ruggetje), lip- en verhemeltespleet, klompvoeten, aangeboren hartafwijkingen en de ziekte van Crohn- of later in het leven tot expressie komen zoals erfelijke darm- en borstkanker, de ziekte van Alzheimer, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, jicht en bepaalde allergieën.

De kans dat een genetische ziekte zich manifesteert wordt met de term penetrantie aangeduid. Bij een penetrantie van 100% komt de genetische ziekte altijd tot uiting. Als de penetrantie onvolledig is, kan nooit met 100% zekerheid worden vastgesteld of iemand die drager is de ziekte zal krijgen. Men kan tegenwerpen dat de voorspellende waarde van onderzoek zelden 100% is, maar dat heeft niet betrekking op die waarheid zelf, maar op de mate van zekerheid waarmee men haar kan kennen, met gebrekkige, vaak indirecte middelen.

Kennis over de aanwezigheid van genetische defecten bij een persoon geeft ook informatie over de kans dat zijn/haar (toekomstige) kinderen die aandoening ook zullen krijgen. De wijze van overerving van een aantal genetische ziektes, is steeds meer bekend. Zo kan er een onderscheid worden gemaakt tussen autosomaal dominant en autosomaal recessieve overerving. Bij autosomaal dominante overerving leidt de aanwezigheid van een afwijkend gen in een van de 22 lichaamsbepalende chromosomen (autosomen) tot het ontstaan van de ziekte. Recessieve autosomale ziektes worden alleen geërfd wanneer allebei ouders dezelfde afwijking in een gen hebben zoals bij zijn cystische fibrose en sikkelcelziekte.

Daarnaast zijn er geslachtsgebonden erfelijke aandoening die worden veroorzaakt door een genetische mutatie op het X-chromosoom. Ze kunnen ook op een dominante of recessieve wijze worden overgeërfd. Genetische afwijkingen komen ook voor op het Y-chromosoom, maar deze worden minder frequent overgeërfd omdat ze

vaak gepaard gaan met mannelijke infertiliteit. [3: S. Colaco and D. Modi. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;217 ed 2018, 16, 14 doi:10.1186/s12958-018-0330-5.]

Het risico om een monogene dominante ziekte te erven is 50% als het afwijkende gen alleen in een van de ouders aanwezig is. Bij recessieve aandoeningen is het risico 25%. Als de twee ouders dragers zijn van een afwijkend gen in beide chromosomen is de kans dat kinderen de ziekte krijgen altijd 100%. Bij X-gebonden dominante aandoeningen manifesteren zowel mannen en vrouwen altijd de ziekte.

Het overervingspatroon van multifactoriële ziektes is altijd moeilijk te voorspellen omdat het nog niet bekend is wat de bijdrage is van omgevingsfactoren op het ontwikkelen van de ziekte. Daarom geeft de aanwezigheid van afwijkende genen alleen informatie op het risico om een ziekte op te lopen.

Naast chromosomale afwijkingen bestaan ook mitochondriale genetische afwijkingen die uitsluitend van de moeder worden overgeërfd. Het risico om een mitochondriale ziekte te erven is gerelateerd aan de hoeveelheid mitochondriaal DNA met de afwijkingen die in de cellen aanwezigheid is. Dit betekent dat niet alle dragers van een mitochondriale genetische afwijkingen de ziekte per se zullen krijgen.

Kennis over de aanwezigheid van genetische mutaties geeft duidelijkheid over de oorzaak en de aan- of afwezigheid van een bepaalde ziekte, wat op zijn beurt opties kan geven voor gerichte behandeling en ondersteuning. Door het (gedeeltelijk) in kaart brengen van de genen die betrokken zijn bij een ziekte, samen met andere persoonlijke en familiäre factoren kan het effect van een therapie bij een patiënt steeds beter voorspeld worden en een behandeling die meer kans op genezing biedt op maat worden gegeven. [4: H.K. Brittain, R. Scott and E. Thomas. The rise of the genome and personalised medicine. *Clin Med (Lond)* 2017, 17, 545-551 doi:10.7861/clinmedicine.17-6-545.] Met die kennis kunnen effectieve preventieve maatregelen genomen worden. In het geval van ziektes die zich op latere leeftijd manifesteren of van multifactoriële ziektes, kan de kennis over het eigen genetisch aanleg helpen om preventieve maatregelen toe te passen met het doel de ontwikkeling van de aandoening te voorkomen of te vertragen, ofwel de ernst van de symptomen te verminderen. Hierbij kan worden gedacht aan een aangepaste leefstijl of aan regelmatige medische controles om de aandoening in een vroeg stadium te ontdekken en te behandelen. Maar ook aan meer ingrijpende maatregelen zoals een risico verminderende operatie waarbij een orgaan of weefsel uit voorzorg operatief wordt verwijderd. Bijvoorbeeld het verwijderen van de borsten en/of de eileiders en eierstokken bij een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker. [5: M.K. Kilbride. Genetic Privacy, Disease Prevention, and the Principle of Rescue. *Hastings Cent Rep* 2018, 48, 10-17 doi:10.1002/hast.849.]

Kennis over de aanwezigheid van genetische mutaties is niet alleen relevant voor het individu maar kan van belang zijn voor andere familielieden die ook de genetische afwijkingen kunnen hebben. [6: D.P. Sulmasy. Naked bodies, naked genomes: the special (but not exceptional) nature of genomic information. *Genet Med*. 2014;20:18 ed 2015, 17, 331-336 doi:10.1038/gim.2014.111.] Familielieden van dragers van een genetische aandoening kunnen aan de kennis van deze informatie in mindere of meerdere mate conclusies trekken over hun eigen predispositie voor de aandoening. [7: B.M. Knoppers. Genetic information and the family: are we our brother's keeper? *Trends Biotechnol* 2002, 20, 85-86 doi:10.1016/s0167-7799(01)01879-0.]

1.4.2 Screeningsprogramma's op genetische aandoeningen

In Nederland en de meeste Westerse landen worden verschillende testen op genetisch bepaalde ziektes binnen de geneeskunde steeds meer gebruikt. Zo wordt de neonatale screening of hielprik op zeldzame, aangeboren ziekten van de stofwisseling of metabole ziekten sinds 1974 aan alle pasgeborenen gratis aangeboden als bevolkingsonderzoek. De hielprik is eigenlijk een samenstelling van biochemische testen die de hoeveelheid van een bepaalde eiwitten, enzymen of stofwisselingsproducten in het bloed afgenomen uit de hiel van de baby in de eerste levensweek meet. De aanwezigheid van deze stoffen duidt op een genetische mutatie. Het gaat meestal om erfelijke aandoeningen die niet te genezen zijn, maar waarvoor een vroegtijdige behandeling door middel van een aangepast dieet of medicijnen ernstige schade kan voorkomen of beperken.

Bij de invoering was de hielprik in Nederland en in de meeste Europese landen gericht op de screening op fenylketonurie (PKU), een aandoening die ernstige en onomkeerbare mentale retardatie veroorzaakt als het niet wordt behandeld voordat er problemen ontstaan. Naarmate de kennis over zeldzame ziekten uitbreidde en nieuwe screeningstechnologieën werden geïntroduceerd, (zoals de tandemmassaspectrometer, en high-performance vloeistofchromatografie) – is het aantal ziektes dat gescreend worden in de hielprik toegenomen. [8: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu and W.e.S. Ministerie van Volksgezondheid. "40 jaar hielprikscreening in Nederland: meer dan een prik". Den Haag 2014.] Vanaf juni 2022 oktober 2023 worden 27 ziektes via de hielprik opgespoord in Nederland waaronder naast 19 stofwisselingsziekten ook hormoonstoornissen, schildklieraandoeningen, aandoeningen van de bijnier, bloedziekten en Cystische fibrose. [9: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu and W.e.S. Ministerie van Volksgezondheid. De ziekten die de hielprik opspoor. <https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoor>. 2024.]

Sinds 2016 wordt in Nederland ook een dragerschap screening test voorafgaand aan de zwangerschap aangeboden aan paren bij wie in een van beide families een erfelijke aandoening voorkomt of die zelf al een kind hebben met een erfelijke ziekte. Stellen uit etnische/geografische groepen waar bepaalde aandoeningen vaak voorkomen krijgen ook een dragerschapstest aangeboden. Doel van deze genetische screening voor en eventuele zwangerschap (preconceptionele screening) is toekomstige ouders informatie te geven voorafgaand aan een zwangerschap zodat zij meer geïnformeerd een beslissing kunnen nemen de geboorte van een aangedaan kind te voorkomen. [10: Gezondheidsraad. Preconceptionele dragerschapsscreening., Den Haag 2023.]

1.4.3 Ethische aspecten van genetische testen

De diverse vormen van genetische testen hebben verschillende ethische implicaties. Tegelijkertijd zijn er ethische vragen die naar voren komen in alle vormen van genetisch onderzoek.

1. Met welk doel en op welke wijze wordt de informatie verworven?

2. Hoe ver gaat de verplichting om dergelijk onderzoek te ondergaan en van de uitslag kennis te nemen?
3. Bestaat er een verplichting van de medische hulpverlener om alle informatie die hij bij zijn onderzoek verwerft, inclusief niet gezochte aanwijzingen voor niet curabele aandoeningen bekend te maken?
4. Bestaat er een recht om niet te weten?
5. Aan wie moet en mag de informatie beschikbaar worden gesteld?

Ad 1. De vraag van het doel van het onderzoek is aan de orde in het geval van prenataal onderzoek dat (althans theoretisch) een therapeutisch doel zou kunnen dienen. Het wordt in de praktijk vaker aangewend om over te gaan tot abortus provocatus. In ons land heeft het achterwege laten van prenataal onderzoek met het oog op een afbreking van de zwangerschap al tot rechtsvervolging en gerechtelijke uitspraken geleid zoals in de zaak Kelly (zie Hoofdstuk II.4.3).

Als het doel is, inzicht in de wijze van overerving te verkrijgen, ouders informatie te geven die het hun mogelijk maakt een ziekte niet door te geven aan hun kinderen of een behandeling mogelijk te maken die de expressie van de aandoening voorkomt of vermindert, dan is prenataal onderzoek geoorloofd (Ashley e.a. 2007, 99). Maar er kan niet gesproken worden van een morele plicht om gebruik te maken van genetische testen, mede ook omdat de betrouwbaarheid van beschikbare testen geen 100% is. [11: T. Liehr. False-positives and false-negatives in non-invasive prenatal testing (NIPT): what can we learn from a meta-analyses on > 750,000 tests? Mol Cytogenet. 20220819 ed 2022, 15, 36 doi:10.1186/s13039-022-00612-2.]. Testen op genetisch bepaalde ziekten kan doorgaans echter uitgesteld worden tot na de geboorte.

Ad 2. Is men verplicht om aan dergelijk onderzoek deel te nemen? Dat hangt af van het type onderzoek, de voorspellende waarde ervan en de mogelijkheden tot behandeling. Het criterium voor de uitvoering van het onderzoek is uiteindelijk de proportionaliteit ervan die verbonden is aan de behandelbaarheid van de te detecteren aandoening. Bij aandoeningen waar veel gezondheidswinst uit genetische informatie kan worden behaald door gerichte behandeling of door preventieve maatregelen, kan het doen van een genetische test worden gezien als een vereiste vanuit het principe van vrijheid en verantwoordelijkheid (Hoofdstuk I.2.24) voor eigen gezondheid. Men zou ziekte kunnen voorkomen of in ieder geval symptomen verlichten.

Genetische variaties spelen een rol bij de werking en reactie op geneesmiddelen. Kennis van het genetische profiel helpt dan bij de keuze van de meest effectief medicijnen en met minder kans op bijwerkingen. [12: M. Mroziwicz and R.F. Tyndale. Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response to treatment. Addict Sci Clin Pract 2010, 5, 17-29.] Ook kan het vroegtijdig detecteren van een genetische ziekte of van het risico op een aandoening als onderdeel worden gezien van het principe van solidariteit als het resulteert in een verlaging van de gezondheidskosten (principe van solidariteit Hoofdstuk I.2.2.5)

Bij monogenetische ziektes zijn er drie vragen die iemand bij wie aanwijzingen voor een dergelijk

aandoening zijn gevonden zichzelf moet stellen. Krijg ik zelf de aandoening? Kan ik de aandoening doorgeven aan mijn nageslacht? Zijn er in mijn familiekring mensen die zich zouden moeten laten onderzoeken omdat dat de weg zou kunnen openen naar een behandeling? Wanneer preventie of behandeling mogelijk is, leidt een ongunstige uitslag tot nieuwe moeilijke keuzes en verantwoordelijkheden. Hierbij kan gedacht worden aan het aanpassen van de eigen levensstijl, het gebruik van medicijnen met mogelijk negatieve bijwerkingen of het ondergaan van operatie om een risico te verminderen, maar ook aan reproductieve beslissingen en het op de hoogte stellen van het eigen genetische aanleg aan partner, kinderen en andere familieleden. Als er geen behandeling mogelijk is of wanneer het doorgeven aan het nageslacht op grond van persoonlijke situatie of overervingspatroon is uitgesloten, dan is men vrij de mogelijkheid tot informatie af te wijzen.

Bij multifactoriële aandoeningen waarbij ook niet-erfelijke factoren een rol spelen, is het nog grotendeels onbekend wat de invloed van omgevingsfactoren en voeding en leefstijl is op de manifestatie van de ziekte. Ook is het niet duidelijk hoe de genen die betrokken zijn op elkaar inwerken. Bij deze ziektes is het uitgangspunt dat DNA-onderzoek de autonome keuze van de betrokkene moet zijn na een zorgvuldige overweging van de mogelijke fysieke, psychische sociale en morele gevolgen van de uitslag van het genetische onderzoek. Hierbij moet gedacht worden aan gevoelens van teleurstelling, verdriet, angst en onzekerheid over de toekomst – met name het vooruitzicht ooit ziek te worden. Dit kan drukken op het welzijn en kwaliteit van leven. [13: VSOP Werkgroep Genetisch Onderzoek. Position Paper Genetische screening bij volwassenen, het psychische aspect. 2012.]

In het geval van de hielprik kan deelnemen aan het screeningprogramma het leven/ kwaliteit van leven van het kind verhogen en veel pijn en leed voorkomen. Voor een groot deel van de aandoeningen waarnaar gezocht wordt, bestaat een behandeling. Bij nalaten daarvan kunnen ernstige afwijkingen ontstaan, waardoor het over een ouderlijke morele plicht zou kunnen worden gesproken om hun pasgeborene te laten testen. Ook als kan men niet gedwongen worden onderzoek te ondergaan, vanuit het oogpunt van de morele plichten die men ten aanzien van de eigen gezondheid heeft (en de ouders plaatsvervangend voor die van hun kind), is het moreel niet acceptabel zich eraan te onttrekken. Dit principe wordt niet toegepast op genetische afwijkingen waarvan het kind alleen drager is, maar zelf niet ziek gaat worden (het gaat om recessieve ziektes die in de hielprik zijn opgenomen zoals sikkelcelziekte en Thalassemie). Strikt genomen is aan het kind zelf om genetische informatie die geen gezondheidsgevolgen heeft, zelf te vragen. Ouders kunnen altijd weigeren hun kind op deze ziektes te laten testen of informatie hierover uit de test te ontvangen zonder dat dit moreel verkeerd is. Dit ook op grond van het feit dat screening op deze aandoeningen informatie over de dragerschap van een of beide van de ouders aan het licht brengt..

Ad 3. Kennis van de genetische status van een individu doet de vraag ontstaan of er kan worden gesproken van een morele plicht zowel van de zorgverlener of de persoon die de genetische test doet (de indexpatiënt) om familieleden die een 'reëel gezondheidsrisico' lopen op de hoogte te stellen van de aanwezigheid van een genetische afwijking in de familie en de mogelijkheid dat zij ook die aandoening hebben. De verantwoordelijkheid om familieleden te informeren ligt in principe bij de indexpatiënt. Dit omdat hij de hulvraag heeft gesteld en de informatie over een genetische aanleg op eerste instantie voor hem was bedoeld. De indexpatiënt dient hierbij gesteund te worden om op grond van deskundig advies te kunnen besluiten aan welke familieleden hij de informatie door zal geven.

Indien de indexpatiënt zijn de familieleden niet zelf wil informeren kan de zorgverlener hem toestemming vragen om contact op te nemen met familieleden. In het geval dat de indexpatient deze toestemming niet wil geven, staat de zorgverlener voor een complex dilemma dat een zorgvuldige afweging tussen twee fundamentele principes binnen de medische ethiek vereist: aan de ene kant de geheimhoudingsplicht, c.q. de morele plicht van de zorgprofessional om geen informatie te verstrekken over de gezondheidsstatus van zijn patiënt, aan de andere kant de verantwoordelijkheid om de gezondheid te bevorderen en geen informatie te onthouden die kan bijdragen aan het fysieke welzijn van mensen. Dit laatste principe is alleen van toepassing bij genetische informatie, omdat genetische aandoeningen een familiair karakter hebben, waardoor familieleden ook als deel van de zorgrelatie worden gezien. Deze verantwoordelijkheid van de zorgprofessional wordt in Nederland “waarschuwingsplicht” genoemd. [14: Vereniging Klinische Genetica Nederland. Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. 2019.]

Bij deze afweging zijn de volgende aspecten van belang: a) de te verwachten negatieve gevolgen van het schaden van het beroepsgeheim voor de zorgrelatie met de indexpatiënt en als gevolg hiervan voor zijn gezondheid en zijn vertrouwen in de medische zorg; b) de gezondheidswinst die behaald kan worden door het doorgeven van genetische informatie aan andere familieleden; c) de mogelijke impact van de informatie op het psychische welzijn van familieleden en op familiare relaties.

Terwijl de gezondheidswinst op een objectieve manier kan worden bepaald op basis van de aanwezigheid van preventie- of behandelmogelijkheden, zijn de mogelijke gevolgen voor de indexpatiënt en de familie niet gemakkelijk vast te stellen. Respect voor de persoon houdt ook in rekening te houden met zowel het recht van familieleden om op de hoogte te worden gehouden van informatie die relevant is of kan zijn voor hun gezondheid (recht te weten) en hun recht om geen ongevraagde gezondheidsinformatie te krijgen (recht niet te weten) (Zie ook ethische aspecten nevenbevindingen). Het is niet altijd vanzelfsprekend dat iemand die uit eigen initiatief geen genetisch onderzoek heeft gedaan op de hoogte wil zijn van een mogelijk verhoogd risico op een erfelijke aandoening. (zie: ‘recht op niet weten’). Dit recht kan een gegronde reden zijn om de familie niet op de hoogte te stellen van een genetisch risico, wanneer de zorgverlener verwacht dat het ontvangen van verontrustende informatie een te hoge belasting voor hen kan zijn. [15: Vereniging Klinische Genetica Nederland. Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. 2019.] Deze overweging is vooral van belang voor genetische aandoeningen waarvoor geen preventieve of behandelmogelijkheden zijn. In dat geval zijn de psychische gevolgen van het doorgeven van een mogelijke genetische aandoening moeilijk in te schatten. Hierbij moet een afweging worden gemaakt tussen de penetratie van de ziekte (kans dat de ziekte zich manifesteert) en de gezondheidswinst die uit bestaande preventieve maatregelen kan worden gehaald. Uitgaande dat de meest voorkomende genetisch bepaalde ziektes multifactorieel zijn waardoor genetische informatie het karakter heeft van een kans op iets en geen zekerheid biedt over het ontstaan van een ziekte, kan het achterhouden van dergelijke informatie moreel juist zijn.

Een bijzonder moeilijk ethisch probleem betreft het doorgeven van de mogelijke aanwezigheid van een monogene aandoening die zich op een latere leeftijd zal manifesteren en waarvoor geen behandeling bestaat, zoals het geval is (althans voorlopig) voor de Ziekte van Huntington (ZvH) en andere neurodegeneratieve aandoeningen. Bescherming van de privacy en vertrouwelijkheid eist dat de indexpatiënt van tevoren wordt geïnformeerd over de mogelijkheid dat resultaten worden gedeeld met familieleden die een klinisch voordeel daaruit kunnen halen en dat hij toestemming daarvoor geeft. Indien de zorgverlener van mening is dat het in

het belang van de familie is om kennis te nemen van hun genetische status laat de Nederlandse wet toe de zorgprofessional (geneticus) familieleden die een grote kans hebben op een ernstige erfelijke aandoening te informeren, ook als de index patiënt geen toestemming aan de zorgverleners wil geven om contact te nemen met familieleden. De rechtvaardiging hiervan ligt in het feit dat de genetische informatie waar de zorgverlener over beschikt wordt niet alleen gezien als eigendom van de betrokkenen maar ook van zijn/haar familie. Hierdoor, zo wordt het geconcludeerd, heeft de zorgprofessional (meestal een genetische adviseur) ook een zekere zorg plicht tegenover familieleden.

De Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen opgesteld door de Vereniging van Klinische Genetica Nederland (VKGN) [16: Vereniging Klinische Genetica Nederland. Richtlijn Informeren van familieleden bij erfelijke aandoeningen. 2019.] geeft zorgverleners een (ethisch) kader en stappenplan aan om te bepalen wanneer het nodig is om familieleden te informeren over een erfelijke aanleg in de familie na het vaststellen van een erfelijke aanleg bij een indexpatiënt. Hierbij gaat het voornamelijk om monogene aandoeningen met bekende hoge risico's (autosomaal dominante en recessieve en X-linked aandoeningen). Wanneer bij uit de richtlijn blijkt dat het nodig is om familieleden van de patiënt te informeren mag Het klinisch genetische centrum de contact gegevens van familieleden verkrijgen uit de Nederland in de Basisregistratie Personen (BRP). Deze informatietaak wordt gezien als onderdeel van 'werkzaamheden met een groot maatschappelijk belang'. In het geval van kinderen, prevaleert het recht om niet weten, in ieder geval totdat zij de volwassen leeftijd bereiken en zelf kunnen beslissen of zij die informatie wensen te ontvangen. [17: Rijksdienst voor Identiteitsgegevens. Beheer van de gegevens in de Basisregistratie Personen (BRP). 2024.]

Ad 4. Bestaat er een recht om niet te weten?

Een terugkomend onderwerp van discussie is het bestaan van een recht om geen informatie te willen ontvangen over de eigen genetische aanleg wanneer deze kennis aanwezig is of kan worden verworven. Dit in relatie met de morele plicht van elke persoon om alle middelen te gebruiken die de eigen gezondheid en kwaliteit van leven kunnen bevorderen en de morele plicht van de zorgverlener de patiënt de informatie te geven die zijn/haar gezondheid kan bevorderen.

De mogelijkheid om informatie over de eigen gezondheid wel of niet te verkrijgen wordt opgenomen in verschillende regulaties en wetten (WGBO 1994, artikel 449 BW en Raad van Europa, Verdrag van Oviedo, 1997, artikel 10.3). De WGBO maakt daarbij de restrictie 'behoudens voor zover het belang dat de patiënt daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien'. Dat is een redelijke bepaling die rekening houdt met de verantwoordelijkheid die men ten opzichte van de eigen gezondheid en die van anderen heeft. (Stemkens 2020)

Om over een morele plicht te kunnen spreken moet rekening worden gehouden met de aard van genetische informatie die een kans op een aandoening betreft.. De mate van onzekerheid omtrent de medische kennis wordt als geldig criterium gebruikt om te bepalen of er een morele plicht bestaat om informatie over de eigen gezondheid te ontvangen. Uitgaande dat in de meest voorkomende ziektes multifactorieel bepaald zijn waardoor de genetische informatie een waarschijnlijk karakter heeft en dus geen zekerheid biedt over het ontstaan van de ziekte, kan het achterhouden van dergelijke informatie moreel juist zijn. In het geval van een bekend mogelijk genetisch risico in de familie kan het verkrijgen van zulke informatie als moreel verantwoord worden gezien wanneer er beschikbare maatregelen zijn om de ziekte te voorkomen of te vertragen,

aannemend dat deze maatregelen proportioneel zijn (voor een bespreking van het begrip proportionaliteit zie men Hoofdstuk VI.3.2.1.) Maar ook in dit geval kan niet worden gesproken van een absolute morele plicht om een genetische test te doen. Daarnaast is informatie over de eigen genetische status niet alleen relevant voor het individu, maar ook van belang voor andere familieliden, omdat ze drager kunnen zijn van de gedetecteerde genetische mutatie. Ook in het geval dat ze geen drager blijken te zijn kunnen de partner en/of kinderen er baat bij hebben op de hoogte te zijn van mogelijke toekomstige aandoeningen. Of hier van een morele plicht gesproken kan worden, is afhankelijk van de ernst van de ziekte en de mogelijke gevolgen op het leven van de desbetreffende persoon en zijn/haar gezinsleden.

In het concrete geval van preventieve maatregelen die de lichamelijke integriteit aantasten, zoals borstamputatie of het verwijderen van de eierstokken bij bepaalde genetische mutaties, is de waarschijnlijkheid dat de genetische aandoening tot uiting komt van belang voor de morele rechtvaardiging ervan. In het geval van mutaties met incomplete penetrantie maar met een grote fysieke en psychologische impact op het leven van de persoon, zoals mutaties die wijzen op een aanleg voor een familiare vorm van borst- en eierstokkanker (BRCA-1 en BRCA-2) kan een dubbelzijdige borstamputatie als verantwoorde maatregel worden gezien na een prudente afweging van de voor- en nadelen. De subjectieve ervaring van de persoon en de gevolgen van onzekerheid voor haar kwaliteit van leven en sociaal functioneren moeten altijd worden meegenomen.

Ad 5. Wie mag informatie ontvangen

Een essentieel kenmerk van de resultaten uit genetische testen is dat het gevoelige informatie betreft over de identiteit en gezondheidsperspectieven van het individu die zorgvuldig moeten worden behandeld. Niet iedereen heeft recht op deze informatie.

Zoals boven benoemd heeft kennis van genetisch afwijkingen de deur open gedaan voor gedifferentieerde behandeling met name binnen de oncologie. [18: NHS England. Creating a genomic medicine service to lay the foundations to deliver personalised interventions and treatments. Leeds: NHS England; 2017.]

Binnen het arbeidskader kan de kennis van ieders genetische eigenschappen zeker heel gunstig zijn door er bijvoorbeeld voor te zorgen dat mensen met een genetisch risico geen werk uitvoeren dat schadelijk kan zijn voor hun gezondheid. Ook maakt het mogelijk de werkomstandigheden toe te spitsen op de mogelijke gezondheidsrisico's van werknemers. Tegelijkertijd houdt het bekend maken van het genetische aanleg voor bepaalde ziektes, het gevaar in dat individuen worden gediscrimineerd op basis van hun genetische kenmerken door werkgevers en verzekeringsmaatschappijen. Het gevaar van discriminatie leidt tot de noodzaak van maatregelen die de bescherming van genetische informatie waarborgen. Zo kan een werkgever nooit van een potentiële werknemer eisen dat deze een genetische test doet of zijn genetische informatie deelt als voorwaarde voor het aangaan van een arbeidsovereenkomst. Ook kan een verzekering niet vragen naar de uitslag van genetisch onderzoek als onderdeel van de gebruikelijke keuring voor het afsluiten van een levens- of een arbeidsongeschiktheidsverzekering. (In Nederland zijn verzekeraars verplicht om iedereen aan te nemen voor het aansluiten van een basis verzekering zonder naar genetisch aanleg te vragen. Deze informatie mag alleen worden gevraagd voor het afsluiten van een aanvullende verzekering.)

Genetisch onderzoek op initiatief van de werkgever of verzekeraar bij respectievelijk de toegang tot arbeid en verzekering gaat tegen het recht op privacy en persoonlijke autonomie en kan resulteren in het ontstaan van

nieuwe sociale categorieën, een genetisch proletariaat, dat uitgesloten wordt van algemene rechten en voordelen. Het is moreel verwerpelijk mensen te dwingen tot het ondergaan van een test om hun toegang te verlenen tot een sociaal goed (arbeid en verzekering). Daarnaast is voorspellende genetische informatie onzeker en betreft het een “kans op een aandoening”. Dit zal betekenen dat mensen die gezond blijven onterecht worden gediscrimineerd. [19: P.A. Schulte. Framework for considering genetics in the workplace. Med Lav 2006, 97, 339-347.]

Privébedrijven gebruiken genetische gegevens bij bijvoorbeeld verwantschapstesten om mogelijke familieleden van een gebruiker op te sporen. DNA-data hebben ook steeds een relevante rol bij forensisch onderzoek bij het oplossen van misdrijven. Dit heeft geleid tot het ontstaan van een complexe, internationale markt van DNA-data waarvan wettelijk regulering en toezicht steeds lastiger worden. [20: Y.E. Willems, M. Groenen and P. Verhoef. Waardevol gebruik van menselijke DNA-data – Onderzoek naar het borgen van publieke waarden in de waardeketen van DNA-data. Den Haag: Rathenau Instituut; 2021.]

Met regelmaat wordt er een beroep gedaan op het principe van solidariteit vooral bij medisch-wetenschappelijk en bij forensisch onderzoek om individuen hun eigen DNA-gegevens te laten delen om de algemene gezondheid te bevorderen en maatschappelijk veiligheid te bereiken. Maar tegelijkertijd zijn er economische doelen van de betrokken bedrijven zoals verzekeringsmaatschappijen, farmaceutische bedrijven en gezondheidszorgentiteiten die ook gediend zijn met het delen van DNA-data.

Bij de opslag en interpretatie van DNA-data spelen internationale digitale platformen, zoals Google, Amazon en Microsoft een dominante rol via programma's die niet beschikbaar zijn voor andere entiteiten. Hiermee bestaat de reële dreiging van een grote technologische afhankelijkheid van dergelijke bedrijven om de DNA-data te verkrijgen wat de toepassing van kennis van DNA voor gezondheids- en maatschappelijke doelen verhindert.

Door bovengenoemde argumenten kan niet gesproken worden van een morele plicht om de resultaten uit een genetische test beschikbaar te stellen voor onderzoek of andere doeleinden. Een punt van aandacht bij de beslissing om DNA-data te delen voor onderzoek is het doel van het onderzoek en hoe de resultaten daarvan in de toekomst zullen worden gebruikt. Men mag niet meedoen aan een onderzoek dat tegen het leven of de waardigheid van het menselijke leven ingaat. Dat is een directe vorm van medewerking aan het kwaad. Het feit dat het niet voorgespeld kan welk onderzoek mogelijk is in de toekomst met gebruik van de beschikbare genetische data, impliceert het belang van de deugd van voorzichtigheid voordat toestemming wordt gegeven.

1.4.4 Toevallig verworven informatie en nevenbevindingen

De beschikbare methoden om het DNA te analyseren (sequenzen) hebben in de afgelopen jaren een verbazingwekkende vooruitgang geboekt met name door de ontwikkeling van de zogenaamde Next Generation sequencing methoden (NGS). Terwijl met de traditionele sequencingmethoden slechts een deel van het genoom in kaart kon worden gebracht, heeft NGS mogelijk gemaakt om het hele genoom ('whole genome sequencing') of exoom ('whole exome sequencing') in één keer vast te stellen in korte tijd op een eenvoudige en relatief

goedkope manier. [21: W.W. Grody, B.H. Thompson and L. Hudgins. Whole-exome/genome sequencing and genomics. Pediatrics 2013, 132, S211-215 doi:10.1542/peds.2013-1032E.]

Bij genoombreed onderzoek kunnen mutaties worden gevonden die niets met de hulpvraag te maken hebben maar die wel relevant kunnen zijn voor de (toekomstige) gezondheid van de persoon. Informatie die op een onbedoelde manier is verkregen bij het onderzoek naar bepaalde aandoeningen wordt nevenbevinding genoemd. Het brede spectrum van mogelijke nevenbevindingen met verschillende preventie- en behandel mogelijkheden brengt de morele vraag met zich mee welke informatie de zorgverlener verplicht is wel of niet te rapporteren. Om over een morele plicht te oordelen dient men rekening te houden met de medische en persoonlijke impact van de onbedoelde informatie. Nevenbevindingen kunnen deelnemers van een genetische test confronteren met kennis die ze ongewenst vinden.

Als nevenbevindingen een verhoogd risico betreffen op een behandelbare aandoening moet de zorgverlener volgens de medische standaard handelen, dat wil zeggen de patiënt inlichten en de mogelijke onderzoek- en behandelstrategie bespreken. Bij sommige aandoeningen kan een of aangepaste medicatie de ernst van de symptomen verminderen of zelf de manifestatie van de ziekte vertragen of vermijden. Informatie onthouden die de kans op het oplopen van een ernstige ziekte kan verkleinen zou in het nadeel zijn van de gezondheid van de persoon die de test heeft gedaan.

Toch is het in de praktijk de beslissing om nevenbevindingen met betrekking tot een aandoening waarvoor medische interventies aanwezig zijn, wel of niet te delen aan de patiënt vaak ingewikkelder. Als een persoon vooraf aan de genetische test aangeeft bepaalde nevenbevindingen niet te willen weten, kan de zorgverlener in een gewetensconflict terecht komen; aan de ene kant dient het recht op 'niet-weten' van de persoon altijd te worden gerespecteerd; aan de andere heeft de zorgverlener de verantwoordelijkheid de persoon en diens bloedverwanten op de hoogte te stellen van behandelbare ziekten of van gezondheidsrisico's. In zulke gevallen heeft de zorgverlener ruimte om op grond van een prudente afweging aan de wens van de patiënt voorbij te gaan op basis van de ernst van de aandoening en de beschikbare interventies. Hiermee is het van belang rekening te houden met het feit dat de uitkomst van medische interventies niet altijd bekend is voor alle genetische aandoeningen. Ook kunnen sommige behandelingen lastige bijwerkingen veroorzaken of een zware impact hebben op het leven van de persoon en zijn omgeving. Het is het belangrijk om de patiënt voorafgaand aan een diagnose, behandeling of ingreep hierover te informeren om een goede zorgverlener-patiënt relatie te bevorderen.

De zorgverlener wordt bij de afweging om een patiënt wel of niet te informeren over relevante nevenbevindingen ondersteund door de lokale commissie nevenbevindingen. Deze commissie bestaat tenminste uit een onafhankelijk klinisch geneticus (KG) en een Laboratoriumspecialist Klinische Genetica (LSKG) en heeft als taak de potentiële gevolgen van de nevenbevindingen te beoordelen en advies te brengen aan de aanvrager om de nevenbevinding al dan niet te melden aan de patiënt. Ook heeft de Federatie Medische Specialisten de richtlijn Counseling bij genoombrede detectie van chromosoomveranderingen (CNV) middels array of NGS diagnostiek samengesteld als ondersteunende e-learning voor professional bij het beoordeling van de noodzaak om een genetische nevenbevinding door te geven. (zie <https://www.vkgn.org/vakinformatie/richtlijnen-en-protocollen/uitgebreid-dna-onderzoek-en-nevenbevindingen/voorbeschikbare-documenten>). Het is aangeraden te bespreken in welke situaties dit recht doorbroken zal

kunnen worden voorafgaand aan het genetische onderzoek, vooral wanneer de kans op het vinden van een specifieke nevenbevinding op voorhand groot is.

Wat als medische interventie wordt gezien is ook vatbaar voor verschillende interpretaties. In het algemeen wordt een interventie begrepen als een (be)handeling die een direct nut heeft voor de patiënt zoals een aangepaste preventie- of behandelingsstrategie. In het veld van preventieve geneeskunde worden maatregelen om te voorkomen dat een aandoening wordt doorgegeven aan een volgende generatie ook als medische interventie gezien. Informatie over dragerschap van een erfelijke genetische aandoening is controversieel vanwege zijn mogelijke impact op reproductieve beslissingen.

Nevenbevindingen kunnen echter een verhoogd risico aangeven op een aandoening die momenteel nog niet te voorkomen en onbehandelbaar is, zoals de ziekte van Alzheimer of Huntington. Het mededelen van dergelijk informatie kan immers de patiënt belasten met kennis die moeilijk te verwerken is en die onrust kan veroorzaken. Toch kan het informeren over nevenbevindingen over een niet of moeilijk behandelbare ziekte ook (klinisch) relevant zijn, wanneer het de persoon helpt om zich mentaal of voor te bereiden op de toekomstige ziekte. Het is aan de desbetreffende persoon de persoonlijke betekenis van informatie over niet behandelbare aandoeningen te bepalen. Daarom heeft de zorgverlener de morele plicht deze bevindingen aan de persoon door te geven als hij/zij dit gewenst acht en het zo is afgesproken. Men zal wel het moment en de wijze en de omvang van informeren zorgvuldig en met prudentie moeten bepalen. Nooit mag het mededelen van medische informatie een manier zijn om zichzelf als medisch deskundige te ontlasten van een verantwoordelijkheid en die te leggen bij de patiënt. Juist bij dergelijke onzekere informatie heeft de behandelaar de plicht bij de patiënt te blijven in plaats van zijn eigen onzekerheid op hem af te wentelen. Van sommige genetische afwijkingen is het klinische effect onduidelijk of onbekend. Deze nevenbevindingen horen niet teruggekoppeld te worden omdat het medisch geen nut heeft en alleen maar onzekerheid en onrust kan veroorzaken bij de persoon.

Informatie daarover moet aan de betrokkene op verantwoorde en evenwichtige wijze worden gepresenteerd zodat deze zelf in staat is verantwoorde beslissingen te nemen. Het grootste deel van de informatietaak zal liggen bij de directe behandelaars, huisartsen en specialisten.