

---

# Genetische screening

---



Aanbiedingsbrief







---

# Genetische screening

---

Advies van een commissie van de Gezondheidsraad

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 1994/22, Den Haag, 19 december 1994

---

“Genetische screening moet mensen in staat stellen zich te onttrekken aan het noodlot door via een vrije en op goede informatie gebaseerde beslissing tot een voor hen aanvaardbare handelingsoptie te komen”. (Gezondheidsraad, Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen in dit advies.)

---

Dit advies kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/22.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee Genetic screening. Genetic Screening. The Hague: Health Council, 1994; publication no. 1994/22.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 90-5549-057-1

---



---

# Inhoud

---

---

Samenvatting *13*

---

Executive summary *23*

---

- 
- 1 Inleiding *33*  
1.1 Adviesaanvraag *33*  
1.2 Afbakening van het werkterrein *33*  
1.3 Opmerkingen vooraf *36*  
1.4 Opbouw van het advies *37*
- 

- 2 Erfelijke aandoeningen *39*  
2.1 Algemeen *39*  
2.2 Chromosomale afwijkingen *40*  
2.3 Genmutaties *41*
- 

- 3 Detectietechnieken *43*  
3.1 Screeningstest *43*  
3.2 Chromosoomonderzoek *43*  
3.3 Biochemisch onderzoek *44*  
3.4 DNA-onderzoek *45*  
3.5 Onderzoek met ultrageluid *46*
-

---

4	Tijdstip van screening	49
4.1	Inleiding	49
4.2	Preconceptionele screening	52
4.3	Prenatale screening	53
4.4	Neonatale screening	55
4.5	Screening op latere leeftijd	56

---

5	Psychologische aspecten	57
5.1	Inleiding	57
5.2	Preconceptionele screening	58
5.2.1	Acceptatie van het aanbod	58
5.2.2	Zelfbeleving	59
5.2.3	Gebruik van de informatie voor gezinsplanning	60
5.3	Prenatale screening	61
5.3.1	Door screening geïntroduceerde angst	63
5.3.2	Zwangerschapsafbreking op genetische gronden	64
5.4	Neonatale screening	65
5.4.1	Behandelbare aandoeningen	65
5.4.2	Onbehandelbare aandoeningen	66
5.5	Screening op latere leeftijd	67
5.6	Slotbeschouwing	68

---

6	Ethische aspecten	71
6.1	Inleiding	71
6.2	Weldoen en niet schaden	73
6.2.1	Genetische screening in het algemeen	73
6.2.2	Preconceptionele screening	74
6.2.3	Prenatale screening	75
6.2.4	Neonatale screening	76
6.2.5	Screening op latere leeftijd	76
6.3	Respect voor de autonomie van het individu	77
6.3.1	Genetische screening in het algemeen	77
6.3.2	Prenatale screening	78
6.3.3	Screening op latere leeftijd	79
6.4	Rechtvaardigheid en gelijke toegankelijkheid	79
6.4.1	Genetische screening in het algemeen	79
6.4.2	Prenatale screening	80
6.4.3	Screening op latere leeftijd	80

---

6.5	Solidariteit	81
6.6	Slotbeschouwing	82
<hr/>		
7	Juridische aspecten	83
7.1	Inleiding	83
7.2	Toetsing van voorgenomen screeningsprogramma's	84
7.2.1	Reikwijdte van de wet	84
7.2.2	Voorwaarden voor een vergunning	87
7.3	De rechtspositie van de (aspirant) deelnemers	88
7.4	Samenloop van genetische screening en wetenschappelijk onderzoek	90
<hr/>		
8	Overige maatschappelijke aspecten	93
8.1	Inleiding	93
8.2	Populatie-genetica	93
8.3	Kosten, effecten en risico's van genetische screening	95
8.4	Arbeid en verzekering	96
<hr/>		
9	Toetsingscriteria	99
9.1	Inleiding	99
9.2	Toelichting bij de criteria en te verstrekken informatie	102
<hr/>		
	Literatuur	109
<hr/>		
	Bijlagen	115
A	Adviesaanvraag	117
B	Samenstelling van de commissie	119
C	Criteria van Wilson en Jungner	121
D	Criteria van de Raad van Europa	123
E	Criteria uit het advies 'Erfelijkheid: Wetenschap en maatschappij'	129
F	Criteria van de Nationale raad voor de volksgezondheid	131
G	Beknopte beschrijving van ziektebeelden	137
H	Begrippen en afkortingen	157

---



---

## Samenvatting

---

Het 'menselijk genoomproject' is een initiatief van de gezamenlijke geïndustrialiseerde landen om via een sterke financiële impuls het erfelijk materiaal (DNA) van de mens versneld in kaart te brengen. Mede onder invloed van dit project worden steeds meer genen die van belang zijn bij het ontstaan van ziekten geïdentificeerd, gelokaliseerd en qua structuur opgehelderd. Dit leidt tot een toename van kennis in de genetica waardoor in eerste instantie voor ziekten waarbij genetische factoren van belang zijn, de diagnostische mogelijkheden toenemen. Op den duur biedt het, door inzicht in de ontstaansoorzaken, ook zicht op (verbeterde) therapeutische mogelijkheden.

De commissie die dit advies over genetische screening heeft opgesteld staat positief ten aanzien van deze toename van kennis. Zij sluit echter haar ogen niet voor het feit dat toepassing van kennis zowel ten voordele als ten nadele van mensen kan uitwerken. Dat geldt voor kennis in het algemeen, het geldt zeker ook voor kennis op het gebied van de erfelijkheid. Vroege opsporing van erfelijke aandoeningen kan leed voorkómen en reduceren, het kan mensen handelingsopties bieden in situaties waarin voorheen het noodlot bepaalde wat hen overkwam, maar het kan ook leed veroorzaken. Bovendien hebben onjuiste interpretaties van erfelijkheidsgegevens in het verleden veel schade berekend. Mede daarom gaat de commissie in dit advies uitgebreid in op de mogelijke voor- en nadelen van genetische screening en op de voorwaarden die bij de toepassing ervan moeten zijn vervuld. Eén van die voorwaarden is dat deelname aan genetische screening op basis van goede informatie en vrijwilligheid moet plaatsvinden. Het instandhouden van adequate zorg voor mensen met een ziekte of handicap acht de commissie een essentiële voorwaarde voor die vrijwilligheid.

---

---

## Werkterrein

De commissie heeft gekozen voor een ruime definiëring van haar werkterrein. Onder genetische screening verstaat zij onderzoek bij mensen ter systematische vroege opsporing of uitsluiting van een erfelijke ziekte, de aanleg daarvoor of dragerschap van een aanleg die bij het nageslacht tot een erfelijke ziekte kan leiden, ongeacht het type onderzoek waarmee dit wordt vastgesteld. Alle leden van een tevoren bepaalde doelgroep worden voor de screening uitgenodigd of nadrukkelijk ervan op de hoogte gebracht. Bij vroege opsporing hebben de mensen zelf (nog) geen aanleiding om vanwege klachten, symptomen of ongerustheid geneeskundige hulp te zoeken. Het initiatief voor de opsporing komt vanuit het zorgsysteem. De commissie heeft ook het in de klinisch-genetische centra gebruikelijke familie-onderzoek in haar beschouwingen betrokken, omdat elementen van dit familie-onderzoek van belang zijn bij het denken over genetische screening. Door de ruime definiëring van haar werkterrein kan de commissie bovendien ingaan op de opsporing van aangeboren afwijkingen via onderzoek met ultrageluid in de prenatale fase.

---

## Erfelijke aandoeningen

Momenteel zijn ongeveer 3000 genen gelokaliseerd en beschreven waarvoor erfelijke aandoeningen bekend zijn die samenhangen met afwijkingen in die genen. Deze erfelijke aandoeningen komen soms al generaties lang binnen families voor, maar ze kunnen ook plotseling optreden. Naar het tijdstip van manifest worden spreekt men over aangeboren erfelijke afwijkingen (zoals open rug, gespleten lip, klompvoet, Down-syndroom) en later in het leven optredende erfelijke ziekten (zoals een vorm van de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington, maar ook sommige vormen van kanker, hart- en vaatziekten en een aantal psychiatrische ziekten). In ons land worden jaarlijks ongeveer 900 kinderen geboren met aangeboren aandoeningen die berusten op chromosoomafwijkingen, ongeveer 2000 kinderen met dominante of recessieve erfelijke aandoeningen die samenhangen met mutaties in genen, en 5000-8000 met aangeboren afwijkingen veroorzaakt door interactie van verscheidene afwijkende erfelijke eigenschappen of milieufactoren. Nog groter zijn de aantallen mensen met later in het leven optredende ziekten waarbij interactie van erfelijke en omgevingsfactoren het ontstaan van ziekte bepaalt.

Voor een aantal aandoeningen is het thans technisch mogelijk genetische screening uit te voeren. Genetische screening kan berusten op onderzoek van de chromosomen, op de rechtstreekse vaststelling van de aanwezigheid van mutaties of op biochemisch

onderzoek waarmee de aanwezigheid van een mutatie indirect wordt vastgesteld of dat wijst op een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen of erfelijke aandoeningen. Voorts kunnen in de prenatale situatie door onderzoek met ultrageluid anatomische afwijkingen bij een foetus worden vastgesteld die kunnen wijzen op de aanwezigheid van een erfelijke aandoening. Bij families waarin patiënten bekend zijn die aan een erfelijke ziekte lijden kan men bovendien soms nagaan welke familieleden DNA-merkers die doorgaans samen overerven met het gen dat de ziekte (mede) veroorzaakt van hun ouders bij de geboorte hebben meegekregen (via zogenoemd koppelingsonderzoek).

---

### Tijdstippen voor genetische screening

Men kan genetische screening op verschillende tijdstippen in het leven uitvoeren. Zo is er de preconceptionele en de prenatale screening waarbij het accent ligt op de tijdige onderkenning van een verhoogde kans op het krijgen van kinderen met een onbehandelbare aandoening die de kwaliteit van het bestaan sterk zal aantasten; de neonatale screening die vooral is gericht op tijdige opsporing van een behandelbare aandoening; en screening op latere leeftijd die vooral de vaststelling betreft van de kans op het krijgen van een aandoening als deze kans via preventieve maatregelen is te beïnvloeden. In twee tabellen geeft de commissie een overzicht van (proef)programma's ter opsporing van erfelijke aandoeningen of risicofactoren die momenteel in Nederland of in het buitenland worden uitgevoerd. Deze programma's betreffen onder meer congenitale anatomische afwijkingen, congenitale hypothyreoïdie, Down-syndroom, hemoglobinoopathieën, fenyketonurie, familiale hypercholesterolemie, neuraalbuisdefecten, de ziekte van Duchenne, het fragiele-X syndroom, prostaatkanker, taaislijmziekte en de ziekte van Tay-Sachs.

---

### Gevolgen van genetische screening

Een aanbod van genetische screening betekent voor de personen uit de doelgroep altijd dat zij beslissingen moeten nemen. Ook een besluit om niet deel te nemen kan gevolgen hebben. Naast de stand van de medische wetenschap is daarom wat over genetische screening te zeggen valt vanuit de psychologie, de ethiek en het recht evenzeer van belang. Ook maatschappelijke gevolgen verdienen de aandacht.

---

## Psychologie

Naar de psychologische aspecten van genetische screening is nog weinig onderzoek gedaan. Wel zijn er onderzoeksgegevens over de psychische ervaringen van mensen die vanuit een concrete hulpvraag erfelijkheidsinformatie hebben verkregen. De commissie acht deze kennis van belang voor het bespreken van de psychologische aspecten van genetische screening, ondanks het feit dat deze situatie in twee belangrijke opzichten verschilt van genetische screening. Allereerst is er bij genetische screening veelal geen concrete hulpvraag aanwezig. Daarnaast hebben aspirant-deelnemers aan genetische screening meestal geen voorafgaande persoonlijke kennis of ervaring met de aandoening die kan worden opgespoord.

Er zijn bij de psychische gevolgen van genetische screening vier hoofdthema's te onderscheiden. Het eerste thema betreft de psychologische factoren die (mede)bepalen of een persoon aan de screening zal deelnemen. De keuze om al of niet deel te nemen moet gebaseerd zijn op juiste en begrijpelijke informatie, waarbij er ook geen indirecte druk is om deel te nemen. Een hoog deelnemingspercentage mag bij screening nooit een doel op zichzelf zijn. De manier waarop screening wordt aangeboden kan ook gevolgen hebben voor de manier waarop de maatschappij tegen personen met de opspoorbare handicap aankijkt: evenwichtige informatie voorkomt dat zij worden gezien als het resultaat van gemiste preventie.

Het tweede onderwerp betreft de psychische gevolgen van het screeningsresultaat op de geteste persoon en zijn familie. Dit kan zekerheid en geruststelling geven. Er moet echter ook voldoende aandacht worden geschonken aan de angst die kan worden opgeroepen door het screeningsaanbod en het resultaat; zelfs na uiteindelijke vaststelling van afwezigheid van ziekte, ziekterisico of dragerschap kan een hogere bezorgdheid over gezondheid en handicap blijven bestaan. Belangrijk is ook het effect van de vaststelling van de testuitslag op de zelfbeleving. Evenwichtige en correcte voorafgaande informatie en adequate counseling kunnen een cruciale rol spelen.

Het derde onderwerp betreft de rol die het screeningsresultaat kan spelen in het leven van de betrokkene of zijn familie. Tenzij efficiënte therapeutische middelen beschikbaar zijn om de kwaliteit van leven van de persoon met een aandoening te verbeteren, gaat het vooral om het gebruik van de informatie bij beslissingen over relatievorming en reproductie en bij verdere uitbouw van het leven en het bepalen van de levensstijl. De psychologische factoren die hierbij in het geding zijn moeten bij de counseling en begeleiding worden betrokken.

Het vierde onderwerp betreft de psychische gevolgen die op kunnen treden bij mensen die hebben besloten af te zien van deelname aan een screeningsprogramma en die daarna worden geconfronteerd met de geboorte van een kind met de betreffende aandoening. Gevoelens van schuld en spijt kunnen bij hen ontstaan als deze gebeurtenis on-



voldoende was overwogen bij de besluitvorming. Ook dit effect is alleen via goede voorlichting te ondervangen.

## Ethiek

De ethische aspecten zijn door de commissie beoordeeld aan de hand van de ethische normen voor het medisch handelen: goed doen aan het individu; de morele plicht om niet te schaden; respect betonen voor de autonomie van het individu; rechtvaardigheid, gelijke toegankelijkheid en solidariteit.

Een genetisch-screeningsprogramma stelt mensen in staat om kennis te nemen van het risico dat zichzelf of hun nageslacht lopen op een erfelijke aandoening. Wanneer die kennis op een zodanig moment beschikbaar is dat er handelingsmogelijkheden zijn, kan zulk onderzoek grote waarde hebben voor de betrokkenen. Anderzijds confronteert een screeningsaanbod mensen met risico's waarvan zij zich veelal niet bewust waren en kan het aanbod daardoor ook angst genereren. Ook zijn de handelingsopties niet altijd vrij van nadelen. Voordat men overgaat tot het in uitvoering nemen van een genetisch-screeningsprogramma zal moeten worden nagegaan of het uit het oogpunt van niet-schaden verantwoord is mensen voor vaak zeer moeilijke keuzen te plaatsen.

Vrijwillige deelname op basis van goed begrepen informatie is een absolute voorwaarde bij genetische screening. De commissie acht het de taak van de overheid er voor te zorgen dat het kennisniveau in de bevolking over erfelijkheid op peil is en dat die kennis breed wordt aangeboden. Het moet bijvoorbeeld voor iedereen duidelijk zijn dat elk individu verschillende mutaties in zijn genen draagt. Te denken valt in dit verband aan informatie in de basisvorming in het onderwijs, in de media, via schriftelijk materiaal in de vorm van folders, enzovoort. Een aanbeveling van deze strekking deed de Gezondheidsraad reeds in het advies van 1989 (GR89).

Een aanbod zet in zekere zin de autonomie van het individu al onder druk. Dit schept een extra verplichting om zeer veel aandacht te schenken aan de wijze waarop het aanbod wordt gedaan en tijdens het screeningsproces de handelingsopties worden voorgesteld. Naast de manier waarop het aanbod wordt gedaan kan ook de sociale omgeving invloed uitoefenen en de autonomie van het individu onder druk zetten. De commissie concludeert dat respect voor de autonomie leidt tot afwijzing van screening van kinderen op aandoeningen waarvoor geen behandeling mogelijk is en die zich pas op latere leeftijd manifesteren.

Wanneer genetische screening aan een aantal voorwaarden voldoet en de afweging van voor- en nadelen positief uitvalt, is vanuit het ethisch principe van gelijke toegankelijkheid een aanbod tot screening te rechtvaardigen. Een uitslag van een screeningsonderzoek die duidt op de aanwezigheid van het gezochte kenmerk kan ook negatieve invloed hebben op het functioneren in de samenleving. De samenleving zal ervoor moeten

zorgen dat uitslagen van erfelijkheidsonderzoek geen ongerechtvaardigde belemmering vormen bij het afsluiten van algemeen gebruikelijke verzekeringen, het aangaan van een arbeidsovereenkomst of anderszins. Onvoldoende zekerheid op dit punt kan een reden zijn het programma niet in uitvoering te nemen.

De commissie wijst op enkele condities die in de samenleving vervuld moeten zijn om genetische screening verantwoord te kunnen aanbieden. Om individuele keuzen mogelijk te maken is solidariteit nodig vanuit de samenleving met hen die met keuzen worden geconfronteerd. Respect voor autonomie vraagt om solidariteit en omgekeerd. Persoonlijke keuzen die in deze belangrijke vraagstukken worden gedaan, moeten worden gerespecteerd door de samenleving. De commissie stelt nadrukkelijk dat de solidariteit binnen onze samenleving ten aanzien van kinderen en volwassenen met een aandoening levend moet worden gehouden. De commissie is zeer verontrust vanwege signalen dat de solidariteit thans reeds sterk onder druk staat. Het welbevinden van mensen met een aandoening is immers sterk afhankelijk van de mogelijkheden tot ontplooiing die de samenleving hun biedt, terwijl ook de keuzen die ouders maken ten opzichte van hun nageslacht door de samenleving kunnen worden gestuurd. Mogelijkheden tot opvang, begeleiding en integratie van mensen met een handicap zijn daarom van belang. Het is een taak van de overheid om de daarvoor benodigde activiteiten te bewaken. Slechts als deze zijn gegarandeerd, hebben ouders die een kind met een ernstige handicap verwachten een werkelijke keuze tussen afbreken of continueren van de zwangerschap.

Ethische reflectie op de mogelijkheden voor genetische screening leidt tot de conclusie dat grote zorgvuldigheid vereist is bij beslissingen om dergelijke screeningsprogramma's aan te bieden. Naast voordelen in de vorm van toename van de handelingsmogelijkheden kleven aan dergelijke programma's vrijwel altijd ook nadelen. Het is noodzakelijk om bij elk programma, voordat het wordt aangeboden, via goed opgezet proef-onderzoek en onafhankelijke toetsing te onderzoeken of de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen.

## Recht

De rechtsbeginselen en grondrechten, het algemene juridische kader voor het medisch handelen en de meer specifieke regelgeving in aanmerking genomen, is vanuit het recht bijzondere aandacht gewettigd voor drie aspecten van genetische screening: de toetsing van screeningsprogramma's, de rechtspositie van de (aspirant) deelnemers, en de samenloop van screening en wetenschappelijk onderzoek.

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vereist voor de uitvoering van bepaalde screeningsprogramma's goedkeuring door de centrale overheid. Voor de vraag of genetische screening onderworpen is aan de wettelijke vergunningsplicht, is de werkingssfeer van de WBO bepalend. De wet hanteert een ruime definitie van bevolkings-

onderzoek, namelijk “geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren”. Kernbegrip is de term ‘aanbod’. De commissie constateert dat de definitie van bevolkingsonderzoek in de wet niet heel scherp is omdat het kernbegrip ‘aanbod’ onvoldoende onderscheidend is. Niettemin concludeert zij dat genetische screening, zoals gedefinieerd in dit advies, onder de werkingssfeer van de WBO valt. De wetgever heeft familie-onderzoek, zoals dat momenteel plaatsvindt in de klinisch-genetische centra, buiten de WBO willen laten. De commissie volgt de wetgever in deze. Er zal echter een grijs gebied zijn, waarin men van geval tot geval moet beoordelen of het familie-onderzoek in kwestie ook bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO.

Een vergunning wordt geweigerd als het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is, als het onderzoek niet in overeenstemming is met de wettelijke regels voor medisch handelen, of als het te verwachten nut niet opweegt tegen de risico’s daarvan voor de te onderzoeken personen. Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is zijn de normen nog aangescherpt: een vergunning wordt slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven. Met de wetgever is de commissie van mening dat bij genetische screening op onbehandelbare aandoeningen grote terughoudendheid op zijn plaats is, zeker wanneer zo’n aandoening zich pas later in het leven openbaart. Een probleem ontstaat echter als de screening is gericht op beslissingen over eventueel nageslacht, zoals bij prenataal onderzoek en preconceptioneel onderzoek op dragerschap voor recessief overdraagbare aandoeningen. Een verbod bij voorbaat op dergelijke vormen van screening acht de commissie niet goed te verdedigen gelet op de doelstelling van de WBO: bescherming van mensen die in bevolkingsonderzoek worden betrokken. Zij bepleit dan ook een toepassing van de wet die voor dergelijke screening, zij het na grondige toetsing op grond van artikel 7, lid 1, in beginsel ruimte laat.

Vergunningsplichtige programma’s voor genetische screening zullen door de vergunninggever worden getoetst, gehoord de Gezondheidsraad. De commissie meent dat ook voor niet-vergunningsplichtige programma’s, met uitzondering van kleinschalig familie-onderzoek, enigerlei - onafhankelijke - toetsing is aan te bevelen. De criteria die de commissie in dit advies formuleert kunnen bij beide vormen van toetsing worden gehanteerd. De vraag is in hoeverre de toetsing van niet-vergunningsplichtige genetische screeningsprogramma’s moet worden geformaliseerd. De commissie meent dat de beroepsgroep in deze in eerste instantie een functie heeft. Een wettelijke verplichting acht de commissie niet nodig. Wel dient deskundigheid en onafhankelijkheid te zijn gewaarborgd. De commissie acht beoordeling door een landelijke commissie aan te bevelen.

De Gezondheidsraad besteedde in het advies 'Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij' (GR89) uitvoerig aandacht aan de positie van degene die erfelijkheidsdiagnostiek ondergaat, ook als dat plaatsvindt in het kader van genetische screening. De commissie onderschrijft de conclusies en aanbevelingen van dat advies.

Een screeningsprogramma kan het karakter hebben van mensgebonden wetenschappelijk onderzoek. In zo'n geval is de screening tevens te beschouwen als een medisch experiment, hetgeen juridische consequenties heeft. Er kunnen twee situaties worden onderscheiden. Allereerst screening die niet vergunningsplichtig is op grond van de WBO. Op zo'n programma zal de Wet medische experimenten met mensen (WME), wanneer deze van kracht is geworden, van toepassing zijn. Voor vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek dat tevens een medisch experiment is vindt alleen toetsing plaats in het kader van de WBO.

### Overige maatschappelijke aspecten

Naast psychologische, ethische en juridische aspecten spelen bij programma's van genetische screening ook maatschappelijke beschouwingen een rol. De commissie gaat in op mogelijke populatie-genetische gevolgen, op financiële aangelegenheden en op gevolgen van screening in relatie tot de toegang tot arbeid en verzekering.

Populatie-genetica richt zich op het bestuderen van de wijze waarop mutaties in het erfelijk materiaal zich binnen de bevolking verspreiden en wat daarvan mogelijke oorzaken en gevolgen zijn. Het gaat bij de populatie-genetica dus niet primair om de ziektelast onder de bevolking, maar om de frequentie van genmutaties bij het nageslacht. Omdat een genetisch-screeningsprogramma potentieel invloed heeft op die frequentie, is het zinvol zich tevoren een beeld te vormen van de gevolgen die uitvoering van het programma hierop kan hebben voor komende generaties. Deze vraag is alleen aan de orde bij preconceptionele en prenatale screening.

De commissie acht de invloed van genetische screening in dit opzicht slechts marginaal. Alleen als dragerschap van een autosomaal-recessief kenmerk op zichzelf voor- of nadelen zou bieden, kan genetische screening populatie-genetische gevolgen hebben. Gezien de onbekende gevolgen hiervan voor de 'gezondheid van de mensheid' moet op populatie-genetische gronden worden gewaakt voor selectie bij prenatale screening op basis van (niet)-dragerschap.

De commissie concludeert dat maatschappelijke opvattingen en daaruit voortvloeiend gedrag grotere populatie-genetische consequenties hebben dan genetische screening. Dit neemt natuurlijk niet weg dat het effect van genetische screening op ziektelast onder de bevolking wel groot kan zijn.

Zoals gezegd meent de commissie dat programma's voor genetische screening op aanvaardbaarheid moeten worden beoordeeld door een landelijke commissie. Sluitstuk van die beoordeling moet zijn dat met nagaat of het vanuit het oogpunt van rechtvaardige verdeling verantwoord is om middelen die voor de gezondheidszorg zijn bestemd, beschikbaar te stellen voor de uitvoering van het programma.

Voor die beoordeling is inzicht nodig in de kosten en mogelijke besparingen die voortvloeien uit het uitvoeren van een genetisch-screeningsprogramma. Overigens zal een te grote nadruk op kostenaspecten gemakkelijk kunnen leiden tot maatschappelijke druk om aan screeningsprogramma's deel te nemen en de economisch meest voordelige handelingsoptie te kiezen. Een dergelijke druk moet krachtig worden tegengegaan. De commissie kan niet voldoende benadrukken dat genetische screening mensen in staat moet stellen zich te onttrekken aan het noodlot door via een vrije en op goede informatie gebaseerde beslissing tot een voor hen aanvaardbare handelingsoptie te komen.

Over de mogelijke gevolgen van erfelijkheidsdiagnostiek voor de toegang tot arbeid en verzekering adviseerde de Gezondheidsraad al in 1989. Dat advies heeft mede een rol gespeeld bij de totstandkoming van het regeringsstandpunt over voorspellend medisch onderzoek. Daarin geeft de regering aan dat op het terrein van de aanstellingskeuringen de optie van wetgeving in combinatie met zelfregulering bespreekbaar is. Voor keuringen in relatie tot levensverzekeringen en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen acht de regering het huidige moratorium van de verzekeraars effectief.

De commissie acht het standpunt inzake aanstellingskeuringen te zwak. In een eerder regeringsstandpunt zegde de regering toe na twee jaar te bezien of zelfregulering wetgeving overbodig zou maken. Een rapport van het TNO maakt duidelijk dat dit thans nog geenszins het geval is.

Voorts is de commissie uitermate verontrust over het feit dat de regering zich ten aanzien van de situatie rond verzekeringen neerlegt bij de huidige stand van zaken. Daardoor kunnen nieuwe vormen van onverzekerbaarheid ontstaan. De commissie meent dat wetgeving dringend gewenst is. Dat geldt nog sterker gezien de toenemende rol die genetische screening in de toekomst kan gaan spelen, waardoor de onverzekerbaarheid zich kan gaan uitstrekken tot meer (meestal) zeldzame ziektebeelden. Zij acht het daarom van belang spoed te zetten achter de behandeling van het initiatief-voorstel van wet inzake de medische keuringen, waarin de eerder door de Gezondheidsraad gegeven aanbevelingen (GR89) grotendeels zijn verwerkt.

---

## Toetsing van programma's voor genetische screening

Alles overziende is de commissie van mening dat de voor- en nadelen van het uitvoeren van screening - in welke vorm dan ook - zorgvuldig moeten worden afgewogen. Het

---

maken van die afweging, voorafgaand aan de introductie van een programma, behoort allereerst tot de verantwoordelijkheid van de aanbieder. Voorzover screening vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek is krachtens de Wet op het Bevolkingsonderzoek voorziet die wet in een toetsing door een onafhankelijke instantie (i.c. de Gezondheidsraad) voordat een screeningsprogramma mag worden aangeboden. De commissie acht toetsing ook nodig als genetische screening niet vergunningsplichtig is op grond van de WBO. Zij maakt een uitzondering voor het genetisch familie-onderzoek zoals dat momenteel plaatsvindt in de klinisch-genetische centra. De toetsing die de commissie voorstaat, kan door een landelijke medisch-ethische commissie plaatsvinden.

Ten behoeve van een systematische en zorgvuldige toetsing geeft de commissie criteria die voortvloeien uit de overwegingen in dit advies. De criteria kunnen ook in een eerder stadium, voor de aanbieder die de introductie van een programma overweegt, een nuttige rol vervullen. De commissie verwacht dat toepassing van de criteria een goed gebruik van de toenemende kennis op het terrein van genetische screening zal bevorderen.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands: Committee Genetic screening. Genetic Screening. The Hague: Health Council, 1994; publication no. 1994/22.

---

The human genome project is a joint initiative on the part of the industrialised countries aimed at providing financial incentives to accelerate the process of charting human genetic material (DNA). The project has helped to identify, localise and clarify the structure of an increasing number of genes which play a role in the origin and development of disease (pathogenesis). This is leading to a greater understanding of genetics and, as a result, to improved techniques for diagnosing diseases, above all those in which genetic factors play a part. In the long term it will also provide aetiological insights which offer the prospect of improved scope for treatment.

The committee which has compiled this report on genetic screening welcomes this increase in knowledge. However, it does not close its eyes to the fact that, for human beings, the application of knowledge may have disadvantages as well as advantages. This applies to knowledge in general and to knowledge of genetics in particular. The early detection of hereditary diseases can reduce and prevent suffering. It can offer people choices in situations where previously their fate was preordained, yet it can also cause suffering. Moreover, the inaccurate interpretation of genetic information has caused a great deal of damage in the past. This is one of the reasons why the committee deals extensively with the possible advantages and disadvantages of genetic screening and with the conditions which must have been fulfilled before screening is carried out. One of these conditions is that those who participate in genetic screening must act voluntarily, after proper information of what is involved. In order to guarantee that screen-

---

ing remains voluntary, the committee considers it vital that an adequate level of care for the handicapped be maintained.

---

### Scope of the report

The committee has opted to define its remit broadly. It takes genetic screening to mean any kind of test performed for the systematic early detection or exclusion of a hereditary disease or a predisposition to such a disease, or in order to determine whether a person carries a predisposition which may produce a hereditary disease in offspring. All members of a predetermined target group are invited to undergo screening or urgently informed about it. In the case of screening it is the care system which takes the initiative; those invited have not (yet) been led to seek medical help because of physical signs, symptoms or anxiety. The committee has also taken account of the family testing customarily performed in clinical genetics centres because aspects of this work are relevant when considering genetic screening. By broadening its terms of reference the committee is also able to deal with the detection of congenital abnormalities by means of prenatal ultrasonography.

---

### Hereditary disorders

About 3,000 genes which, when affected by abnormalities, are known to be related to hereditary disorders have now been identified and described. In some cases these disorders are heredo-familial, i.e. they have existed in families for generations, yet they can also arise suddenly. Hereditary disorders manifesting at birth are termed congenital abnormalities (e.g. spina bifida, hare lip, clubfoot, Down's syndrome). They can however also occur in later life; examples include not only some form of Alzheimer's disease and Huntington's chorea, but also some forms of cancer, cardiovascular disease and a number of psychiatric illnesses. Every year in the Netherlands about 800 children are born with congenital disorders linked to chromosomal aberrations. About 2,000 have disorders transmitted as mendelian dominant or recessive due to mutant genes, and between 5,000 and 8,000 are born with congenital abnormalities caused by the interaction of various deviant hereditary traits or environmental factors. The number of people who in later life develop diseases whose onset is determined by the interaction of genetic and environmental factors is even higher.

It is now technically possible to carry out genetic screening for a number of disorders. Genetic screening may involve chromosome testing, be carried out to determine the presence of mutations directly, or it may involve biochemical examination of sub-

---



stances indicating the presence of a mutation or a heightened risk of congenital abnormalities or hereditary disorders. In addition, ultrasound scanning can be used at the prenatal stage to detect anatomical defects in the fetus. There are more screening possibilities for families containing patients known to suffer from a hereditary disease than for groups of people selected at random. The reason is that, with some hereditary diseases, even in the case that the gene related to the disease is not exactly known, kindreds can be looked at (linkage research) to establish whether they acquired the chromosomal region containing the gene which (partly) causes the disease congenitally from their parents.

---

### Screening throughout life

It is possible for people to undergo genetic screening at different times throughout life. For example, it can be carried out prenatally or prior to conception, the main aim being the early detection of a heightened risk of giving birth to children with a disorder which is untreatable and will seriously undermine their quality of life. There is also neonatal screening, which is focused mainly on the early detection of treatable disorders, and screening performed in later life, primarily to determine the risk of acquiring a disease in cases where the risk can be reduced by preventive measures. The committee provides two tables listing pilot programmes currently underway either in the Netherlands or abroad to detect hereditary disorders or risk indicators. The programmes in question cover congenital anatomic defects, congenital hypothyroidism, Down's syndrome, haemoglobinopathies, phenylketonuria, hypercholesterolaemia, neural tube defects, Duchenne muscular dystrophy, fragile X syndrome, prostatic cancer and cystic fibrosis.

---

### Effects of genetic screening

People in the target groups who are offered genetic screening are thus always faced with having to make a choice. Deciding not to take part may also have consequences. The state of the art in medicine is therefore not the only consideration; in the case of genetic screening, psychological, ethical and legal perspectives are equally important. The social consequences also merit attention.

### Psychology

Little research has so far been done into the psychological aspects of genetic screening. However, research data on the psychological experiences of people who have acquired heredity data after specifically asking for it is available. The committee considers such

---

information relevant to any discussion of the psychological aspects of genetic screening, despite the fact that the situation in which it is obtained differs from the normal screening procedure in two important respects. First, genetic screening usually is not performed in response to a specific request. Second, people invited to undergo screening usually have no prior personal knowledge or experience of the disorder which may be detected.

When it comes to the psychological consequences of genetic screening, four main issues can be identified. The first concerns the psychological factors which partly influence a person's decision to accept an offer to be screened. The decision to participate or not should be based on information which is correct and understandable, without even indirect pressure to participate. A high rate of participation should not be a goal as such. The way in which screening is offered can also influence the way in which society views people with identifiable handicaps; balanced information will ensure that they are not seen as the result of missed opportunities for prevention.

The second issue centres on the psychological consequences which the results of screening have for the subjects and their families. Screening can give confidence and reassurance. However, sufficient attention must be paid to the anxiety which may be engendered by the invitation to undergo screening and by the outcome of the examination; heightened apprehension about health and the presence of an abnormality may persist, even after the absence of the mutation that is sought has finally been confirmed. The way in which the results of screening affect the subject's perception of self is also important. Adequate counselling and the provision of information in advance that is both balanced and accurate can play a crucial role.

Thirdly, there is the impact which the results of screening may have on the lives of the subjects and their families. Unless effective treatment is available for improving the quality of life of a person with a disorder, it is mainly a question of using the information to make decisions about forming relationships, having children, lifestyle and how to live the rest of one's life. Counselling and guidance must be based *inter alia* on an understanding of the psychological factors involved.

The fourth issue concerns the possible psychological consequences for people who have decided not to take part in a screening programme and who are then confronted with the birth of a child suffering from a disorder which screening would have detected. If they did not take this possibility sufficiently into account when they decided not to participate in screening, they may experience feelings of guilt and remorse. Proper information is the only way to prevent this happening.

## Ethics

The committee assessed the moral dimension in accordance with the ethical norms governing medical practice. Doctors have a duty to do good, and a moral obligation to do no harm; they must show respect for the autonomy of the individual and the principles of solidarity and equality of access to care. A genetic screening programme enables people to discover whether a hereditary disease poses a risk to themselves or their offspring. If treatment is available for the condition in question at the time the facts become known, screening can have significant benefits for the individuals concerned. On the other hand, an invitation to undergo screening confronts people with risks of which they were largely unaware and can also make them worried. Moreover, the options available in such a situation are not entirely free of drawbacks. Before a decision is taken to implement a genetic screening programme consideration must be given to whether the principle of "do no harm" justifies confronting people with choices which are often very difficult to make.

Voluntary participation based on information that has been properly understood is absolutely essential in the case of genetic screening. The government must ensure that the population at large has sufficient knowledge on heredity. It must for instance be clear to everyone that all people have some mutations in their genes. Proper education can be given already in primary schools, by the media, in written leaflets and so on. In 1989 the Health Council presented it like this.

An invitation to be screened puts a certain pressure on the autonomy of the individual. This in turn creates an added obligation to pay a great deal of attention to the context in which the offer of screening is made and the question of how the options open to the subject are put to him or her during the screening process. Social environment may also be a factor which influences the individual's freedom to choose. The committee concludes that the screening of children to detect disorders which are untreatable and which only become manifest in later life should be rejected out of respect for the autonomy of the individual.

If genetic screening meets a number of preconditions and has a positive balance of advantages and disadvantages, the principle of equality of access to health care justifies inviting people to undergo screening rather than waiting for them to request it. After all, this is one way of ensuring that the test is not only available to those who are already aware that it exists. An unfavourable test result can lead to social stigma. Society must ensure that the results of screening do not pose unwarranted obstacles when it comes to access to prevailing insurance policies or employment contracts or other agreements. Too great a degree of uncertainty on this point may constitute grounds for not carrying out the screening programme.

---

The committee points to several conditions which in a social context must be fulfilled if genetic screening is to be provided in a proper manner. In order to make it possible for individuals to choose, society must show solidarity with those who are faced with having to make the choices. Respect for the autonomy of the individual calls for solidarity, and the obverse is also true. The choices that have to be made in these issues must be respected by society. The solidarity that exists within society with regard to children and adults who suffer from a hereditary disorder must be preserved. After all, the welfare of such people is heavily dependent on the opportunities which society offers them, and society can also influence the choices which parents make in respect of their children. The scope for counselling, integrating and making provisions for handicapped people is therefore important, and the government has a responsibility to monitor the activities which enable these aims to be achieved. Only when these have been guaranteed can parents who are expecting a seriously handicapped child really choose between having the child and terminating the pregnancy.

Ethical considerations concerning the scope for genetic screening lead to the conclusion that considerable caution is required when deciding whether to provide this kind of testing. The advantages that come with such programmes in the form of improved scope for treatment are nearly always accompanied by disadvantages. Prior to any offer of screening being made, it would appear highly desirable to examine, by means of properly designed pilot studies and independent assessment, whether the advantages clearly outweigh the disadvantages.

## Law

Taking account of legal principles and fundamental rights, the general legal framework governing medical practice and the more specific regulations, particular attention is warranted from the legal viewpoint for three aspects of genetic screening: the assessment of screening programmes, the legal position of those invited to take part and the combination of screening and scientific research.

The Population Screening Act requires that central government approve certain screening programmes before they are implemented. The question of whether genetic screening is subject to a statutory licensing requirement is determined primarily by the scope of the Act. The latter defines population screening in broad terms, as follows: "a medical examination which is carried out in response to an offer made to the entire population or to a section thereof and which is designed to detect diseases of a certain kind or certain risk indicators either wholly or partly for the benefit of the persons to be examined". The key word here is "offer". The committee considers the definition of population screening contained in the Act to be rather loose because the key term "offer" is too inexact. It nevertheless concludes that genetic screening, as defined in the report,

---

falls within the scope of the Population Screening Act. The committee endorses the line taken by government in not wishing to include in the Act the family testing, which is currently undertaken in centres for clinical genetics. There is, however, a grey area in which the question of whether, for the purposes of the Act, population screening also covers this kind of testing needs to be looked at on a case-by-case basis.

A licence is refused if the screening in question is scientifically unsound, if it conflicts with the statutory regulations governing medical practice or if it involves risks for the subjects which outweigh the likely benefits. The rules pertaining to population screening performed to detect serious diseases or abnormalities which can neither be treated nor prevented are even tighter; a licence is granted only if special circumstances constitute grounds for doing so. The committee endorses the view of government that screening for untreatable disorders calls for considerable caution, particularly in cases where the disorder in question only manifests itself in later life. However, a problem does arise if the screening is aimed to decisions concerning offspring, as is the case with prenatal screening and tests carried out prior to conception to determine whether a disorder can be transmitted as mendelian recessive. Given that the aim of the Population Screening Act is to protect people who are involved in screening programmes, there is in the opinion of the committee no justification for banning testing of this kind from the outset. It therefore advocates that the law be applied in such a way as to leave scope in theory for these forms of screening to be performed, albeit after a thorough judicial review pursuant to section 7 subsection 1.

Genetic screening programmes that are subject to licensing requirements will be examined by the body which grants the licence, advised by the Health Council. The committee believes that some form of independent assessment is also desirable in the case of programmes that do not need to be licensed, with the exception of small scale family testing. The criteria it formulates in the report can be applied in both cases. The question is to what extent the examination of genetic screening programmes for which no licence is required needs to be formalised. Here the professional organisation may have a task. The committee regards a statutory obligation as unnecessary, although expertise and independence do need to be guaranteed. It recommends that examination be carried out by a national committee.

In its report "Heredity: science and society" (GR89), the Health Council focuses in detail on the position of those who undergo tests to detect heredopathy, also if such tests are carried out in the context of genetic screening. The committee endorses the report's conclusions and recommendations.

If a screening programme takes the form of a research program, it should also be regarded as a medical experiment, which has legal consequences. Two different situations can be identified. The first concerns screening which is not subject to a licence requirement under the Population Screening Act. Programmes of this kind will be covered

---

by the Medical Experiments Bill when it comes into force. Programmes which are subject to licensing requirements and which are also medical experiments will only be examined pursuant to the Population Screening Act.

### Social considerations

Apart from the psychological, ethical and legal aspects, social considerations also play a role in genetic screening programmes. The committee deals with the possible consequences from the population genetics viewpoint, with financial aspects and with the consequences of screening for access to employment and insurance.

Population genetics is a branch of science which focuses on the epidemiological spread of mutations in genetic material and on their possible causes and effects. A genetic screening programme may influence the occurrence of a particular mutation in offspring. It is therefore worthwhile obtaining a picture in advance of the consequences which implementation of the programme may have for future generations. This point is relevant only in the case of prenatal or preconception screening.

The committee considers the influence of genetic screening in the aforementioned respect to be no more than marginal. Only if the fact of carrying an autosomal recessive trait in itself resulted in selection could screening have consequences from the population genetics viewpoint. It is precisely on such grounds that selection on the basis of being a carrier or non-carrier must be guarded against, since the effects on human health are unknown.

The committee concludes that social attitudes and the behaviour which they engender have more significant consequences from the population genetics viewpoint than genetic screening. This is not to say that the consequences of genetic screening for the disease frequency in the population are marginal too.

As stated previously, the committee believes that the acceptability or otherwise of genetic screening programmes must be judged by a national committee. The committee should round off its assessment by examining whether the principle of equitable distribution justifies making health care resources available for implementing the programme. Such an assessment requires an insight into the costs involved and the savings which may result. However, too much itemisation of costs and savings could easily lead to social pressure to participate in screening programmes and go for the most economically advantageous option. Such pressure must be countered vigorously. The committee cannot overemphasise the fact that genetic screening must enable people to escape their fate by giving them the freedom to make an informed choice and adopt a course of action which they regard as acceptable.

---

As mentioned above, the Health Council reported in 1989 on the possible consequences for access to employment and insurance of genetic testing. The report played a part in the formulation of the government position paper on predictive medical examination, in which the government indicates that in the case of medical examinations prior to appointment, legislation in combination with self-regulation is an option. When it comes to medical examinations for life assurance and disability insurance, the government regards the insurers' current moratorium as effective.

The committee considers the above position paper too weak. In a previous position paper the government had pledged to examine after two years whether self-regulation would make legislation superfluous. A report by the TNO Institute of Preventive Health Care makes it clear that at present this is by no means the case.

The committee is also extremely worried by the fact that, as far as the insurance situation is concerned, the government has resigned itself to things remaining the way they are. This means the possibility of new forms of uninsurability arising. The committee believes that legislation is urgently required. This is especially true in view of the increasing role genetic screening may come to play in the future, possibly resulting in more, in most cases rare, diseases becoming uninsurable. It therefore believes it important to expedite the draft legislation initiative regarding medical examinations, which incorporates most of the recommendations made previously by the Health Council.

---

### Assessment of screening programs

All in all, the committee takes the view that the pros and cons of carrying out genetic screening - of whatever kind - require careful consideration. This is in the first place the responsibility of the body which provides the screening, and should take place prior to a programme being introduced. In cases where such a programme is classed as population screening requiring statutory licence pursuant to the Population Screening Act, the Act itself provides for examination by an independent body (i.e. the Health Council) before it can be carried out. The committee also considers assessment necessary when screening is not subject to a statutory licence requirement. It makes an exception for family testing as currently performed in clinical genetics centres. The type of assessment advocated by the committee can be carried out by a national committee on medical ethics.

To ensure that assessment is performed systematically and carefully, the committee provides criteria based on the considerations contained in the report. For the provider who is considering introducing such a programme, these criteria can also play a useful role at an earlier stage. The committee expects that their application will encourage the increasing knowledge of matters connected with genetic screening to be properly used.

---





# Inleiding

---

## 1.1 Adviesaanvraag

Op 5 november 1991 vroeg de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aan de voorzitter van de Gezondheidsraad hem te informeren over de stand van de wetenschap met betrekking tot screening op erfelijke aandoeningen (bijlage A). Hij gaf daarbij in overweging ook screeningsmethoden en risico-indicatoren voor niet-erfelijke aandoeningen te betrekken. Tevens wees hij erop dat screening onder de definitie van bevolkingsonderzoek valt, zoals deze is gegeven in de inmiddels door het Parlement aangenomen Wet op het bevolkingsonderzoek.

Door capaciteitsgebrek in het secretariaat kon de voorzitter van de Raad pas op 23 november 1992 overgaan tot installatie van de commissie die tot taak kreeg de adviesaanvraag te beantwoorden (bijlage B). In dit hoofdstuk zet de commissie uiteen hoe zij deze taak heeft opgevat en plaatst zij vooraf enige opmerkingen.

---

## 1.2 Afbakening van het werkterein

De commissie verstaat onder ‘genetische screening’ onderzoek bij mensen ter systematische vroege opsporing of uitsluiting van een erfelijke ziekte, de aanleg daarvoor of dragerschap van een aanleg die bij het nageslacht tot een erfelijke ziekte kan leiden, ongeacht het type onderzoek waarmee dit wordt vastgesteld. Hieronder licht de commissie deze omschrijving nader toe, evenals de grenzen die zij bij het opstellen van dit advies in acht heeft genomen.

---

Onder vroege opsporing verstaat de commissie: het zoeken naar ziekte, aanleg of dragerschap bij mensen die zelf (nog) geen aanleiding hebben om vanwege klachten, symptomen of ongerustheid geneeskundige hulp te zoeken. In geval van dragerschap vindt de opsporing op een zodanig tijdstip plaats dat er nog mogelijkheden zijn voor advisering of nader onderzoek in relatie tot voortplanting. Het initiatief voor de opsporing komt vanuit het zorgsysteem. Bepaalt men tevoren welke personen voor vroege opsporing in aanmerking komen - de doelgroep - en benadert men deze doelgroep systematisch, dan spreekt de commissie van 'screening'. Systematisch betekent hier dat in beginsel alle leden van de doelgroep ook werkelijk worden uitgenodigd voor, of nadrukkelijk op de hoogte worden gebracht van de mogelijkheden van, vroege opsporing van de betreffende ziekte, aanleg of dragerschap.

De onderscheidende kenmerken in de definitie van *genetische screening* zijn dus:

- erfelijke ziekte, aanleg of dragerschap
- geen aanleiding bij de betrokkenen tot het zoeken van hulp
- systematische benadering van de doelgroep.

Al deze kenmerken moeten zich voordoen wil men spreken van genetische screening. De commissie acht andere kenmerken, zoals de organisatievorm, de schaal waarop en de plaats waar de vroege opsporing plaatsvindt, de vraag of het een nieuw dan wel reeds geaccepteerd onderdeel van de gezondheidszorg betreft, niet doorslaggevend voor de begripsbepaling. Deze kenmerken kunnen immers per screeningsprogramma variëren. Screening kan zich derhalve ook in andere vormen voordoen dan in die van groot-schalig bevolkingsonderzoek.

De commissie erkent dat ook de hier de gekozen definitie niet volledig sluitend is. Ter illustratie: een uitvoerige publieksvoorlichting die ertoe leidt dat vrijwel alle leden van de doelgroep om vroege opsporing zullen vragen, heeft uit het oogpunt van volksgezondheid dezelfde implicaties als het gericht uitnodigen van leden van een doelgroep. Het karakter en de omvang van zulke publieksvoorlichting doen het verschil tussen een individuele hulpvraag en een hulpaanbod vervagen. De commissie ziet nadrukkelijk gegeven voorlichting als een aanbod. Een ander punt is dat men erfelijkheidsdiagnostiek bij verwanten, nodig om een individuele hulpvraag te kunnen beantwoorden, ook onder de definitie kan brengen. Het blijkt moeilijk om binnen het terrein van de genetica scherpe grenzen te trekken tussen individuele erfelijkheidsdiagnostiek, erfelijkheidsdiagnostiek binnen families, en genetische screening. Wat betreft de beoogde effecten (mensen in staat stellen zinvolle keuzes te maken), mogelijke risico's en voorwaarden voor goede uitvoering en begeleiding vertonen ze grote overeenkomsten. Dit alles leidt ertoe dat de commissie ervoor kiest om in het kader van dit advies het begrip genetische screening liever te ruim dan te eng op te vatten. Dit betekent dat zij ook het in de klinisch-genetische centra gebruikelijk familie-onderzoek in haar beschouwingen heeft betrokken, het-

---

geen overigens uitdrukkelijk niet betekent dat zij van oordeel is dat de status van dit familie-onderzoek op enigerlei wijze zou moeten worden gewijzigd. Zij plaatst familie-onderzoek slechts in een ander perspectief dan gebruikelijk is in de geneeskunde, waar familie-onderzoek doorgaans wordt gezien als individuele hulpverlening en screening als onderzoek onder (grote delen van) de bevolking. De commissie meent dat screening niet per definitie grootschalig is en familie-onderzoek niet per definitie kleinschalig. Op de verhouding tussen de begrippen 'genetische screening' en 'bevolkingsonderzoek' in de zin van de Wet op het bevolkingsonderzoek, en de plaats die familie-onderzoek daarin inneemt, komt de commissie later terug (7.2).

Er is nog een reden om het begrip genetische screening ruim op te vatten. Bij screening in de prenatale fase worden met behulp van ultrageluid ook niet-erfelijke foetale afwijkingen opgespoord. Het zoeken naar deze afwijkingen - hetgeen onlosmakelijk aan deze techniek verbonden is - rekent de commissie eveneens tot het terrein van dit advies.

De staatssecretaris vroeg ook aandacht te besteden aan screening op niet-erfelijke aandoeningen. De commissie meent dat er technisch-inhoudelijk inderdaad weinig verschil is tussen vroege opsporing van erfelijke ziekten en van ziekten zonder erfelijke component, met uitzondering van bepaalde aspecten die bij besmettelijke ziekten een rol spelen. Hierdoor zullen bij analyse van het vraagstuk van genetische screening in beginsel problemen aan de orde komen die ook spelen bij andersoortige aandoeningen. De doelstelling en de maatschappelijke implicaties van genetische screening reiken echter vaak verder, omdat deze screening tevens gevolgen kan hebben voor anderen: in dit geval nakomelingen of andere familieleden. Dit heeft genetische screening overigens wel (deels) gemeen met de opsporing van besmettelijke ziekten zoals tuberculose of AIDS. De opsporing van besmettelijke ziekten kent daarnaast bijzondere aspecten en specifieke implicaties die de commissie niet heeft bestudeerd. Zij acht het bestuderen van genetische screening op zichzelf reeds complex en volstaat daar dan ook mee in dit advies.

De commissie zal geen uitspraken doen over de wenselijkheid van screening op specifieke ziekten. Wel bespreekt zij in bijlage G een aantal afzonderlijke ziektebeelden. Het doel daarvan is te laten zien dat - afhankelijk van de aandoening - zeer uiteenlopende erfelijke mechanismen, tijdstippen van screening, diagnostische mogelijkheden en andere overwegingen een rol kunnen spelen bij een beslissing over het al dan niet uitvoeren van een screeningsprogramma. Die overwegingen kunnen betrekking hebben op de volksgezondheid, de gezondheid van individuen, en op aspecten van psychologische, ethische, juridische, sociale of andere aard.

---

### 1.3 Opmerkingen vooraf

In zijn Jaaradvies Gezondheidszorg 1990 gaf de Raad reeds een uitgebreid overzicht van bestaande en potentieel nieuwe vormen van bevolkingsonderzoek (GR90). Zoals ook in dat advies opgemerkt, maakt screening op diverse aandoeningen reeds deel uit van de normale gezondheidszorg. Het betreft in ons land onder meer veel voorkomende ziekten als borst- en baarmoederhalskanker. Ook vormt screening een onderdeel van de zwangerschapsbegeleiding (waaronder rhesussensibilisatie, diabetes en hoge bloeddruk). Ook de hielprik bij pasgeborenen ter detectie van fenyketonurie en hypothyreoïdie valt hieronder. Deze vormen van screening worden algemeen als nuttig ervaren. Veelal leiden ze tot een heldere testuitslag, tot een inzichtelijke voorspelling van de gevolgen die de uitslag van het onderzoek heeft voor de onderzochte persoon of haar kind en verschaffen ze duidelijkheid over de weg waarlangs het verhoogde risico kan worden beïnvloed. Deze positief te waarderen gevolgen van screening zullen echter niet altijd nadrukkelijk naar voren treden. De uitslag van de screening moet soms worden gegeven in termen van kansen. Er kan onzekerheid zijn over diagnose of toekomstperspectief. De handelingsopties kunnen, naast therapeutische of preventieve, ook nadelige aspecten hebben. Naast mensen die terecht de uitslag ontvangen dat het gezochte kenmerk bij het onderzoek wel of niet is aangetoond, kunnen er personen zijn die een foutieve uitslag ontvangen. In dergelijke situaties is het duidelijk dat screening ook negatieve kanten heeft en dat - voorafgaand aan de introductie van een programma - de vraag moet worden beantwoord of de doelgroep voldoende baat bij de screening heeft om te rechtvaardigen dat mensen voor de daarmee samenhangende moeilijke keuzen worden geplaatst.

Bij het onderzoek op het gebied van de genetica boekt men thans grote vooruitgang. De commissie acht wetenschappelijke kennis waardevol en is van mening dat de maatschappij die in haar voordeel kan benutten. Wel dienen er dan garanties te bestaan voor goed gebruik van die kennis. Als in dit advies op enkele plaatsen de nadruk sterk op mogelijke nadelen lijkt te liggen, wordt dit veroorzaakt door de wens van de commissie om bij de invoering van programma's voor genetische screening nadelen zoveel mogelijk te voorkómen. Het houdt uitdrukkelijk geen impliciete afwijzing van genetische screening in.

Ook wil de commissie vooraf aandacht vragen voor de zorg voor mensen met een handicap. Voor een groeiend aantal aandoeningen met een erfelijke component ontstaat de mogelijkheid om vroegtijdig te screenen op de erfelijke aanleg. Dit geldt in sterke mate voor autosomaal-dominant en geslachtsgebonden overervende aandoeningen. Het vóórkomen van deze aandoeningen is meestal binnen de betreffende families bekend. Echter ook voor recessief overervende en andere aangeboren aandoeningen, die zich

---

dikwijls plotseling in een gezin of familie manifesteren, nemen de mogelijkheden tot vroegtijdige herkenning en prenatale diagnostiek toe. Daarbij behoort het afbreken van de zwangerschap veelal tot de handelingsopties. In discussies daarover wordt wel geopperd dat die mogelijkheid kan leiden tot een verminderde acceptatie van mensen met een handicap en tot een verminderde bereidheid de zorg voor hen als gemeenschapsvoorziening op peil te houden. Een dergelijke ontwikkeling zou desastreus zijn en de vrije keuze van de aanstaande ouders bij dergelijke moeilijke beslissingen bedreigen. De commissie wil er op wijzen dat, mede op grond van het steeds weer opnieuw ontstaan van mutaties en nadelige combinaties van risicofactoren, screening er nooit toe zal leiden dat alle aangeboren aandoeningen verdwijnen. Met nadruk wijst zij erop dat het ook niet de doelstelling van dergelijke programma's kan zijn.

---

#### **1.4 Opbouw van het advies**

In 1989 bracht een commissie van de Gezondheidsraad het advies "Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij" uit (GR89). Daarin werd ingegaan op de vraagstukken rond de vroege opsporing van erfelijke aandoeningen en dragerschap van in dat opzicht relevante genen. De commissie zal in dit advies de achtergrondinformatie samenvatten. Hoofdstuk 2 is een korte inleiding over erfelijke aandoeningen. In hoofdstuk 3 worden de technieken besproken waarmee erfelijke aandoeningen en dragerschap kunnen worden opgespoord. In hoofdstuk 4 gaat de commissie in op de verschillende tijdstippen in het leven waarop genetische screening kan plaatsvinden en op de daarmee samenhangende technische en maatschappelijke aspecten. In de hoofdstukken 5, 6, 7 en 8 komen de psychologische, ethische, juridische en overige maatschappelijke aspecten aan de orde. In hoofdstuk 9 noemt de commissie de criteria waaraan programma's voor het uitvoeren van genetische screening haars inziens moeten worden getoetst. In bijlage G bespreekt de commissie beknopt 18 aandoeningen waarbij erfelijke factoren van belang zijn. Daarmee wil zij de problematiek adstrueren die bij verschillende ziekten een rol speelt.



## Erfelijke aandoeningen

---

### 2.1 Algemeen

Het menselijk erfelijk materiaal is binnen de celkern gelegen in 22 paren niet-geslachtsbepalende chromosomen (autosomen) en twee geslachtsbepalende chromosomen (XX, respectievelijk XY), en buiten de celkern in mitochondrieën. De erfelijke informatie bestaat uit 50 000 tot 100 000 genen. Een gen is een stuk DNA dat de boodschap voor één bepaalde functie bevat. Elk individu erft één set chromosomen van de vader en één set van de moeder. Hierdoor zijn alle autosomale genen steeds in tweevoud aanwezig. De in mitochondrieën gelegen erfelijke informatie wordt alleen van de moeder geërfd. De kennis op dat terrein is nog onvolledig en biedt thans alleen mogelijkheden voor onderzoek, binnen de familie van patiënten, naar een relatief kleine groep erfelijke ziekten. Deze vorm van erfelijke aandoeningen blijft in dit advies buiten beschouwing.

In de populatie zijn in de loop der tijd bij tal van genen variaties in de opbouw opgetreden. Genmutaties ontstaan door moleculaire ‘fouten’ in het DNA tijdens celdelingen bij de vorming van lichaams(somatische)- en geslachtscellen mede onder invloed van omgevingsfactoren. De fout kan bestaan uit verwisseling van één of meer bouwstenen (puntmutatie), uit het wegvallen van (een deel) van een gen (deletie), en uit grotere herschikkingen zoals invoegingen (inserties), duplicaties of het herhalen van een bepaalde volgorde van bouwstenen (repeat).

Mutaties zijn veelal onschuldig. Sommige beïnvloeden echter de functionele eigenschap. Als zo’n mutatie somatische cellen betreft, wordt deze niet aan het nageslacht doorgegeven. Als de mutatie in geslachtscellen plaatsvindt kan deze wel aan eventuele

---

kinderen worden doorgegeven. Zo'n mutatie kan ook recent hebben plaatsgevonden voor of tijdens het eerste ontwikkelingsstadium van een individu. In dat geval is een eventueel daarmee samenhangende aandoening niet eerder in de familie gesignaleerd. Zij treedt dan plotseling op, maar is wel erfelijk overdraagbaar. Veelal komen de mutaties echter al vele generaties binnen families voor. Naar het tijdstip van manifest worden spreekt men over aangeboren erfelijke afwijkingen (zoals open rug (spina bifida), gespleten lip, klompvoet, Down-syndroom) en later in het leven optredende erfelijke ziekten (zoals sommige vormen van de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington, maar ook sommige vormen van kanker, hart- en vaatziekten en een aantal psychiatrische ziekten).

De afgelopen tientallen jaren zijn, door wetenschappelijk onderzoek in de biochemie, celbiologie en (moleculaire) genetica, veel nieuwe inzichten verworven in de moleculaire en cytogenetische achtergronden van erfelijke aandoeningen. Een extra onderzoekinspanning is het internationale 'Humane Genoom Project'. Mede hierdoor bevinden de ontwikkelingen zich thans in een stroomversnelling. Ook de kennis over erfelijkheid en de complexiteit daarvan verandert snel. De hoofddoelstelling van het Humane Genoom Project is het in kaart brengen van de erfelijke informatie van de mens. Op alle chromosomen zijn thans op min of meer regelmatige afstand van elkaar gelegen herkenbare structuren bekend (zogenoemde merkers). Hierdoor is het gemakkelijker de ligging van een gen op een chromosoom te lokaliseren. Is een gen eenmaal gelokaliseerd, dan kan men proberen de volgorde van de bouwstenen van dat gen te bepalen. De hieruit voortvloeiende inzichten en technologische ontwikkelingen leveren allereerst nieuwe mogelijkheden op voor de vroege diagnostiek van patiënten en de identificatie van dragers van chromosoomafwijkingen en genmutaties. Een stap verder in de ontwikkelingen ligt het vaststellen van de functie van zo'n gen en van het eiwit dat er door wordt gemaakt. Die kennis kan vervolgens worden toegepast voor het ontwikkelen van therapeutische mogelijkheden.

Genetische aandoeningen kunnen op verschillende manieren worden ingedeeld. Een gebruikelijk onderscheid is een onderscheid in chromosomale afwijkingen en genmutaties. Dit is gebaseerd op het al dan niet zichtbaar zijn van morfologische afwijkingen aan de chromosomen.

---

## 2.2 Chromosomale afwijkingen

Onder chromosomale afwijkingen verstaat men afwijkingen aan de chromosomen die onder het lichtmicroscop waarneembaar zijn, waaronder tevens begrepen afwijkingen in het aantal chromosomen. Ze ontstaan meestal tijdens de vorming van de geslachtscellen of de eerste delingen van de bevruchte eicel. De kans op numerieke chromosoomafwijkingen bij de vrucht neemt toe met de leeftijd van de zwangere vrouw,

---



de kans op structurele chromosoomafwijkingen wordt groter bij blootstelling van één of beide ouders aan uitwendige invloeden als straling of cytostatica. Minstens de helft van de spontane miskramen berust op chromosoomafwijkingen van de vrucht. Ondanks deze natuurlijke selectie kan met moderne technieken bij 0,92% van de levendgeborenen een chromosoomafwijking worden vastgesteld (Jac92). Bij ongeveer de helft van deze mensen is sprake van meervoudige aangeboren misvormingen, verstandelijke handicap (mentale retardatie) of stoornissen in de geslachtelijke ontwikkeling en functie. In ons land betreft dit jaarlijks ongeveer 900 pasgeborenen. Een klein percentage van de chromosoomafwijkingen wordt overgeërfd van één van de ouders, die dan een (gezonde) drager is. Bij de betreffende ouder is bijvoorbeeld een deel van een chromosoom losgeraakt en vast komen te zitten aan een ander chromosoom. Bij die ouder is dan sprake van een zogenoemde gebalanceerde translocatie. De kans dat, na de geboorte van een kind met een chromosoomafwijking, ook een volgend kind de aandoening zal hebben, hangt sterk af van welke ouder drager is van de translocatie en welke chromosomen hierbij zijn betrokken. De herhalingskans van een eenvoudige fout in het aantal chromosomen (bijvoorbeeld één enkel extra chromosoom 21, betrokken bij Down-syndroom) is meestal laag (1 à 2%).

---

### 2.3 Genmutaties

Genmutaties zijn varianten in de opbouw van een gen. Ze kunnen erfelijke aandoeningen veroorzaken. Naar gelang de aandoening (mede) wordt bepaald door afwijkingen aan één of meer genen onderscheidt men monogene- en multifactoriële afwijkingen. Naar het patroon van overerving maakt men bij monogene afwijkingen nog onderscheid in autosomaal dominante, autosomaal recessieve en geslachtsgebonden aandoeningen.

Bij een autosomaal dominante mutatie is het voor het ontstaan van de aandoening voldoende als ofwel het exemplaar van het gen dat is geërfd van de vader ofwel dat van de moeder is geërfd, een mutatie bevat; bij autosomaal recessieve mutaties moeten daartoe beide exemplaren gemuteerd zijn. Hierdoor kunnen recessieve mutaties onopgemerkt van generatie op generatie worden doorgegeven. Pas bij nageslacht van twee dragers van mutaties in hetzelfde gen is er een grote kans (25%) dat er een kind met de betrokken erfelijke aandoening wordt geboren. Bij autosomaal dominante mutaties hebben de ouders 50% kans de mutatie en de aandoening aan hun kind door te geven.

Dominante en recessieve erfelijke aandoeningen komen samen bij 0,5 tot 1,5% van de levendgeborenen kinderen voor, maar doen zich soms pas op latere leeftijd gelden (Mck92). In ons land gaat het jaarlijks om ongeveer 2000 nieuwe patiënten.

Bij geslachtsgebonden aandoeningen is de mutatie gelegen op het X-chromosoom. Er zijn zowel dominant als recessief overervende geslachtsgebonden aandoeningen be-

kend. Dit onderscheid is alleen van belang voor vrouwen omdat bij hen, bij recessieve overerving, compensatie voor de mutatie mogelijk is via het tweede X-chromosoom. De meest vóórkomende X-chromosomale aandoening in ons land is kleurenblindheid (ongeveer 5% van de levendgeboren jongens). Andere geslachtsgebonden aandoeningen, waaronder hemofilie, komen veel minder frequent voor.

Bij multifactoriële overerving bepaalt een combinatie van veelal nog onbekende uitwendige factoren en een bepaalde erfelijke aanleg het optreden van ziekten. De erfelijke component voor het ontstaan van de afwijking wordt bepaald door een samenspel van verscheidene afwijkende erfelijke eigenschappen. Aangeboren afwijkingen die hierop berusten, komen voor bij 2,5 tot 4% van de levendgeboren kinderen, jaarlijks dus bij 5000 tot 8000 personen in ons land. Bekende voorbeelden zijn spina bifida, aangeboren hartgebreken en klompvoet. Na de geboorte van een kind met een dergelijke misvorming is de kans op herhaling meestal verhoogd, ook bij het nageslacht van het kind zelf. Voorts blijkt een toenemend aantal later in het leven optredende ziekten tot de categorie van ziekten met een multifactoriële overerving te behoren.

Inmiddels zijn ongeveer 6000 genen beschreven en gelokaliseerd. Van ongeveer 3000 hiervan zijn bijbehorende erfelijke aandoeningen beschreven die samenhangen met mutaties in die genen.

## **Detectietechnieken**

---

### **3.1 Screeningstest**

Het bij vroege opsporing als eerste uitgevoerde onderzoek wordt, vanwege de situatie van het gebruik, ook wel screeningstest genoemd. Dit is veelal een relatief eenvoudige test op grond waarvan kan worden besloten of er een hogere dan de normale kans is dat de onderzochte persoon het gezochte kenmerk bezit. Is dat het geval dan wordt nadere diagnostiek verricht. De definitieve diagnose kan nog steeds met een onzekerheidsmarge zijn omgeven. Dit algemene model hoeft niet altijd op te gaan. Soms geschiedt opsporing via een combinatie van diagnostische tests die al dan niet achtereenvolgens worden uitgevoerd, soms ook geschiedt de opsporing direct via de definitieve diagnostische test.

---

### **3.2 Chromosoomonderzoek**

Grote chromosoomafwijkingen (bijvoorbeeld afwijkend aantal, ontbreken van een groot stuk, of koppeling van een extra stuk aan een chromosoom) kan men - zoals gezegd - vinden door de chromosomen van cellen onder het lichtmicroscop te bestuderen. Bij cellen die in deling zijn kan men, in een bepaald stadium van de deling, de afzonderlijke chromosomen zichtbaar maken en op aantal en uiterlijke kenmerken beoordelen. Voor het onderzoek is een geringe hoeveelheid bloed of zijn, in de prenatale situatie, chorionvlokken (weefselvlokken van de placenta) of cellen uit een vruchtwatermonster nodig. Wanneer de te onderzoeken cellen afkomstig zijn uit bloed duurt het onderzoek

---

enkele dagen. Vruchtwater kan voor dit onderzoek worden afgenomen tussen de vijftiende en achttiende week van de zwangerschap. Dit onderzoek duurt ongeveer twee weken omdat de cellen eerst in de geschikte delingsfase moeten worden gebracht. Chorionvlokken worden voor dit onderzoek afgenomen in de elfde tot dertiende week van de zwangerschap. In de vlokken zijn doorgaans voldoende cellen in de geschikte delingsfase aanwezig, waardoor de uitslag van het onderzoek binnen een week bekend kan zijn. Deze winst in tijd is onder meer van belang omdat het de periode van onzekerheid verkort. Een eventuele afbreking van de zwangerschap kan meestal nog tot en met de dertiende week van de zwangerschap poliklinisch via een zuigcurettagage plaatsvinden. Bij een keuze tussen vlokcentest en vruchtwaterpunctie voor het verkrijgen van celmateriaal voor chromosoomonderzoek spelen, naast de factor tijd, ook andere factoren een rol. Te noemen zijn het risico van de ingreep voor de foetus en de cytogenetische betrouwbaarheid. Als de tijdsfactor niet doorslaggevend is, is de keuze tussen vlokcentest en vruchtwaterpunctie een delicate afweging van voor- en nadelen (Chr93). Via navelstrengpunctie kan ook van het ongeborn kind bloed worden afgenomen voor onderzoek van chromosoomafwijkingen en andere aandoeningen. Het aantal indicaties hiervoor is gering.

Door middel van onderzoek van chromosomen kan een aantal ziekten worden gediagnostiseerd. In ervaren handen heeft het onderzoek een zeer hoge specificiteit en sensitiviteit en dus een hoge voorspellende waarde. Het onderzoek kan individueel plaatsvinden en vereist slechts in incidentele gevallen een onderzoek van familieleden (meestal de ouders).

---

### **3.3 Biochemisch onderzoek**

Monogene genmutaties leiden in sommige gevallen tot de afwezigheid van enzymen of tot productie van afwijkende enzymen en daardoor tot verstoring van stofwisselingsprocessen. Ziekten die daardoor ontstaan kan men opsporen door na te gaan of bepaalde produkten van het normale stofwisselingsproces al dan niet aanwezig zijn in lichaamsvloeistoffen zoals bloed en urine (metabolistudies). Ongeveer honderd zeldzame ziektebeelden zijn langs deze weg op te sporen (GR92). Bij een aantal ziektebeelden kan men rechtstreeks bepalen of het enzym wel of niet in de juiste vorm aanwezig is (enzymdiagnostiek). Naast patiënten kunnen soms ook (gezonde) dragers worden geïdentificeerd. Het onderzoek kan individueel plaatsvinden. Het constateren van een afwijking zal echter vaak aanleiding zijn voor onderzoek van familieleden, die ook, op hun verzoek, op dragerschap kunnen worden onderzocht.

Monogene genmutaties kunnen eveneens leiden tot de productie van abnormale eiwitten die betrokken zijn bij het zuurstoftransport (hemoglobines; zoals bij thalassemie en sikkelcel-anemie) en tot abnormaliteiten in het proces van de bloedstolling (bij hemo-

---

filie). Deze afwijkingen kunnen via hematologisch, biochemisch, of DNA-onderzoek worden vastgesteld.

De zojuist bedoelde onderzoeken hebben een duidelijke relatie met het produkt van een afwijkend gen. Daarnaast bestaat er biochemisch screeningsonderzoek dat berust op het bepalen van het gehalte aan bepaalde stoffen in bijvoorbeeld bloed die, zonder een bekende (directe) relatie te hebben met de structuur van een afwijkend gen, een relatie met bepaalde afwijkingen vertonen. Het in het kader van dit advies meest relevante onderzoek van deze soort is prenataal onderzoek via de zogenoemde triple test.

Al 10 tot 15 jaar is bekend dat men via meting van het gehalte aan alfafoetoproteïne in het bloed van de zwangere vrouw een aanwijzing kan krijgen dat er een verhoogde kans is op neuraalbuisdefecten of chromosomale afwijkingen bij de foetus (Mer84). In de loop van de jaren heeft men geprobeerd om de voorspellende waarde van deze test te verhogen door haar uit te breiden met meting van meer stoffen. In de vorm van de zogenoemde triple test worden de gehalten aan alfafoetoproteïne, hCG (menselijk chori-on gonadotrofine) en oestriol gemeten. In combinatie met de duur van de zwangerschap, de leeftijd en het gewicht van de moeder wordt hieruit de kans berekend dat de betrokken vrouw een foetus met Down-syndroom of open neuraalbuisdefect draagt (Wal88). Recent is beschreven (Spe93) dat meting van het gehalte aan alfafoetoproteïne en de vrije bèta-keten van hCG in combinatie met de leeftijd van de aanstaande moeder de beste resultaten geeft. Het onderzoek wordt uitgevoerd tussen de vijftiende en achttiende week van de zwangerschap. Voor het eerste trimester van de zwangerschap is, blijkens recent onderzoek, PAPP-A veelbelovend (Lit94).

Een andere vorm van biochemisch onderzoek dat tot het aantonen van een risicofactor kan leiden, is de bepaling van cholesterol en triglyceriden in bloed. Verhoogde gehalten aan deze stoffen duiden op een statistisch hoger risico op hart- en vaatziekten dan normaal.

Ook de meting van eiwitten die afkomstig zijn van kankercellen is een vorm van biochemisch onderzoek dat een vroegtijdig teken kan opleveren dat de onderzochte persoon aan enigerlei vorm van kanker lijdt. Voorbeelden hiervan zijn de bepaling van carcino-embryonic-antigen (CEA) bij vormen van darmkanker, prostaat-specifiek antigeen (PSA) bij prostaatkanker en kanker-antigeen 125 (CA-125) bij ovariumkanker (Can93).

---

### 3.4 DNA-onderzoek

Voor DNA-onderzoek is in het algemeen een kleine hoeveelheid DNA voldoende en kunnen alle kernhoudende lichaamscellen worden gebruikt. Dankzij een methode om DNA te vermenigvuldigen (de zogenoemde PCR-techniek) is het zelfs mogelijk onderzoek te doen met de hoeveelheid DNA van één of enkele cellen. Deze methode kan

---

van belang worden voor prenataal onderzoek met behulp van foetale cellen die worden geïsoleerd uit bloed van de moeder of die zijn afgenomen van een embryo dat is ontstaan na reageerbuisbevruchting (zogenoemde pre-implantatiediagnostiek). DNA-onderzoek is te onderscheiden in zogenoemd koppelingsonderzoek en rechtstreekse detectie van mutaties.

Koppelingsonderzoek berust op het feit dat men in de directe nabijheid (meestal aan weerszijden) van het ziekte-gen merkers (herkenbare DNA variaties) kan vinden die doorgaans samen met het afwijkende gen aan het nageslacht worden doorgegeven. Koppelingsonderzoek komt er op neer dat men bij erfelijke ziekten binnen families nagaat welke merkers voorkomen bij de patiënten. Vervolgens kan men, op basis van de aan- of afwezigheid van de merkers bij familieleden, aangeven welke kans er bestaat dat het bij de ziekte behorende afwijkende gen bij hen voorkomt. Omdat het verband tussen het merker-gen en het ziekte-gen incidenteel door recombinatie wordt verbroken, is er geen absoluut zeker verband tussen een bepaalde merker en een ziekte-gen. Er resteert een geringe foutenkans. De betrouwbaarheid van de test moet per familie worden vastgesteld en is afhankelijk van de afstand tussen het merker-gen en het ziekte-gen op het chromosoom. Doordat het aantal opspoorbare merkers sterk is toegenomen, is ook het aantal families en ziektebeelden gegroeid waarbij koppelingsonderzoek met redelijke betrouwbaarheid mogelijk is.

Rechtstreekse detectie van mutaties binnen het gen is pas mogelijk als voor een bepaald ziektebeeld de structuur van het verantwoordelijk gen en de relatie van afwijkingen daarin met het tot expressie komen van het ziektebeeld zijn opgehelderd. Dit type DNA-onderzoek kan individueel plaatsvinden en in principe bij screening worden gebruikt. De specificiteit is hoog te noemen. De sensitiviteit wisselt per ziektebeeld, afhankelijk van de proportie opgespoorde afwijkingen in het gen dat de ziekte kan veroorzaken.

---

### 3.5 Onderzoek met ultrageluid

Met ultrageluid kan men vanaf de twaalfde week van de zwangerschap structurele en functionele afwijkingen bij het ongeboren kind opsporen. Het algemeen uitgevoerde echoscopisch onderzoek is primair gericht op onderzoek van vitaliteit, groei en ligging van het kind, ligging van de placenta en opsporen of uitsluiten van meerlingzwangerschap. Wanneer bij dit onderzoek aanwijzingen voor afwijkingen bij de foetus worden gevonden, zijn in de regel geavanceerde vervolgonderzoeken met ultrageluid nodig om de precieze aard van de afwijking vast te stellen. Dit vervolgonderzoek vereist bijzondere deskundigheid en apparatuur. Het wordt ook uitgevoerd als er langs andere wegen een verhoogd risico op echoscopisch detecteerbare afwijkingen is vastgesteld. Dat is bijvoorbeeld het geval als er een afwijkende groei van de vrucht is, of als er na

---

een voorgaande zwangerschap een kind werd geboren met een echografisch aantoonbare afwijking van hersenen, hart, nieren, urinewegen, botstelsel, enzovoort. In goed geselecteerde centra is bij verhoogd risico voor sommige structurele afwijkingen een specificiteit van 98% en een sensitiviteit van 93% bereikt (GR90a). De waarden van deze testkarakteristieken zijn beduidend minder bij screening op congenitale afwijkingen in ongeselecteerde populaties (Ber93, Buc93, Ewi93).





## Tijdstip van screening

---

### 4.1 Inleiding

Screening van patiënten en identificatie van dragers kan op verschillende tijdstippen in het leven plaatsvinden. Welk moment daarvoor geschikt en het meest gewenst is, hangt af van het doel, de technische mogelijkheden en de psychologische, ethische, juridische en andere maatschappelijke aspecten. Het doel van elke vorm van screening moet volgens de commissie zijn: betrokkenen de mogelijkheid te geven om geïnformeerd te kiezen voor handelingsalternatieven, waaronder begrepen opties ten aanzien van het verwekken van nageslacht, afbreken van zwangerschap en verandering van leefstijl. De technische mogelijkheden worden mede bepaald door de beschikbare kennis over de oorzaak van een ziekte en de mate waarin die kennis is benut voor het ontwikkelen van testmogelijkheden. De psychologische ethische, juridische en andere maatschappelijke aspecten bespreekt de commissie afzonderlijk in hierna volgende hoofdstukken.

Afhankelijk van het tijdstip in het leven onderscheidt men preconceptionele, prenatale, neonatale en (overige) postnatale screening. In de tabellen 1 en 2 geeft de commissie aan welke screeningsprogramma's die met genetische eigenschappen samenhangen momenteel in ons land worden uitgevoerd en voor welke ziektebeelden in het buitenland (pilot)screeningsonderzoek wordt uitgevoerd. In de tabellen zijn ook aandoeningen opgenomen waarbij het onderzoek beperkt kan blijven tot families met een hoog risico. In dit advies zal de commissie een aantal voorbeelden noemen van aandoeningen waarvoor screening vanuit technisch perspectief nu, of binnen afzienbare tijd, tot de mogelijkheden behoort. De voorbeelden zijn zodanig gekozen dat diverse psychologische, ethische, juri-

---

*Tabel 1* Overzicht van onderzoek op erfelijke aandoeningen en -risicofactoren in Nederland.

leeftijdsgroep	ziekte/conditie	doelgroep	type test	vervolgonderzoek nodig	aard v/h materiaal
prenataal	erythrocyten-bloedgroep (ABO rhesus)	alle zwangeren	serologisch	nee	bloed van de moeder evt. ook vader idem
	thrombocytenbloedgroep	op indicatie	serologisch	nee	idem
	diabetes	alle zwangeren	biochemisch	ja	bloed v/d moeder
	onderzoek naar dragerschap van gebalanceerde chromosoomafwijkingen, dragerschap van geslachtsgebonden of recessief overervende ziektes	op indicatie (familie/habituele abortus)	cytogenetisch, biochemisch en/of DNA onderzoek bij zwangere en eventueel partner	nee	cellen van de ouders
	hemoglobinoopathiën en sikkelcelanemie	op indicatie (bepaalde ethnische bevolkingsgroepen)	Hb elektroforese	nee	bloed van de ouders
	structurele congenitale afwijkingen, waaronder neuraalbudefecten	op indicatie	echoscopie	dikwijls	
	afwijkingen in het erfelijk materiaal van de foetus	op indicatie	vlokkentest; amniocentese; cordocentese biochemisch; DNA; cytogenetisch triple test	soms	foetale cellen of choriale cellen
chromosoomafwijkingen en neuraalbudefecten	zwangeren (div centra)		ja	bloed v/d moeder	
neonataal	fenylketonurie	alle pasgeborenen	biochemisch	ja	bloed
	hypothyreoïdie	alle pasgeborenen	biochemisch	ja	bloed
preconceptioneel	onderzoek naar dragerschap van gebalanceerde chromosoomafwijkingen, dragerschap van geslachtsgebonden of recessief overervende ziektes	op indicatie (familie/habituele abortus)	cytogenetisch, biochemisch en/of DNA onderzoek bij zwangere en eventueel partner	nee	cellen
latere leeftijd	hypercholesterolemie	op indicatie (familie)	biochemisch; DNA	ja	
	coloncarcinoom	op indicatie (familie)	biochemisch; DNA	ja	
	ovariumcarcinoom	op indicatie (familie)	DNA	ja	
	borstcancinoom	op indicatie (familie)	DNA	ja	
	MEN-2A	op indicatie (familie)	DNA	ja	
	fragiele-X	mentaal gehandicapten	DNA, cytogenetisch	nee	

Tabel 2 Voorbeelden van (pilot) onderzoek op erfelijke aandoeningen en -risicofactoren in het buitenland (buiten de in tabel 1 genoemde)

leeftijdsgroep	ziekte/conditie	doelgroep	type test	vervolgonderzoek nodig	land
prenataal	taaislijmziekte	ouders	DNA (dragerschap)	nee	Groot-Brittannië, Duitsland, Verenigde Staten, Australië, Denemarken
neonataal	taaislijmziekte	alle kinderen	biochemisch	ja	Australië, Groot-Brittannië
	hemoglobino-patieën	alle kinderen	biochemisch	nee	Groot-Brittannië, diverse landen rond Middellandse Zee
	DMD	alle pasgeboren jongens	biochemisch DNA	ja	België, Duitsland, Wales, Frankrijk, Cyprus, VS, Canada
	zeldzame metabole ziekten	a: op indicatie (familie) b: alle kinderen	biochemisch	ja	a: Groot-Brittannië b: enkele staten van de VS
preconceptioneel	taaislijmziekte	middelbare schoolieren en paren	DNA (dragerschap)	nee	VS, Canada
	ziekte van Tay-Sachs	jong volwassenen	biochemisch (dragerschap)	ja	Israël, VS
overig	prostaatanker	volwassenen	biochemisch	ja	VS
	haemochromatose	op indicatie (familie)	biochemisch	ja	Australië

dische en logistieke vragen die bij screening een rol spelen, in beeld kunnen worden gebracht. De commissie wil evenwel duidelijk stellen dat het noemen van een ziekte niet betekent dat zij screening voor die situaties ook zinvol of aanvaardbaar vindt. Zoals gezegd dient de opsomming alleen ter illustratie van de diverse aspecten die met screening zijn verbonden.

---

## 4.2 Preconceptionele screening

Het doel van preconceptionele screening is het verkrijgen van inzicht in kansen op erfelijke ziekten bij het nageslacht, op een zodanig tijdstip dat alle opties voor de voortplanting nog open liggen. Tot die opties behoren het afzien van eigen nageslacht, het aanvaarden van het risico eventueel in combinatie met het (bij een toenemend aantal aandoeningen mogelijke) toepassen van prenatale diagnostiek, het toepassen van donorinseminatie of in-vitro-fertilisatie (met donorzaad- of eicellen, of gecombineerd met pre-implantatie diagnostiek (zie 4.3)) en adoptie van een kind.

Op dit ogenblik is preconceptionele screening mogelijk wanneer in een familie een X-gebonden erfelijke aandoening, sommige autosomaal recessief en -dominant overervende aandoeningen, een familiale chromosoomtranslokatie of frequente spontane abortus voorkomen. Stamboomonderzoek en medewerking van familieleden van de aanvrager is daarbij dikwijls noodzakelijk. Buiten familieverband is preconceptionele screening op dragerschap alleen mogelijk voor ziektebeelden waarbij dragers van het afwijkende erfelijk materiaal kunnen worden opgespoord aan de hand van afwijkende eiwitten, cellen of chromosomen, of bij een ziektebeeld waarvan het gen en mutaties daarvan die met het ziektebeeld correleren, bekend zijn.

Als nadelen zijn aan te duiden een zekere mate van medicalisering van de voortplanting, de mogelijk bezwarende gevolgen die de verkregen kennis kan hebben voor familieleden of voor het verwerven van een baan en verzekeringen, en de psychische belasting van moeilijke keuzen. Om de nadelen te beperken, geven sommige onderzoekers er de voorkeur aan om bij recessief overervende aandoeningen, welke alleen voorkomen als beide ouders van een kind drager zijn van een mutatie in de betrokken genen, de screening slechts uit te voeren als beide partners zich aanmelden en alleen te vermelden dat de aanwezigheid van het gezochte kenmerk werd vastgesteld als het onderzoek beiden als drager aanwijst. Dragerschap van één van beide partners wordt dan niet gemeld.

Onderzoek op dragerschap van mutaties die behoren bij veel voorkomende, recessief overervende, ziekten wordt - in experimenteel verband - ook uitgevoerd bij middelbare scholieren (Mit93). De voorlichting kan dan in klasverband worden gegeven. Het is echter nog een vraag in hoeverre screening op dit tijdstip effectief is in de zin van het gebruiken van de verkregen kennis bij de voortplanting op latere leeftijd. De commissie

---

meent dat men in het algemeen terughoudend moet zijn met het betrekken van kinderen in de doelgroep. Telkens zal moeten worden overwogen of het beoogde voordeel voldoende rechtvaardiging vormt om enigermate voorbij te gaan aan de (toekomstige) autonomie van het kind.

Bij preconceptionele screening binnen min of meer beperkte doelgroepen kan men onder meer denken aan ziektebeelden als taaislijmziekte, het fragiele-X syndroom, erfelijke hemoglobinopathieën, de ziekte van Tay-Sachs en erfelijke infantiele spinale spieratrofie (Werdnig-Hoffmann). Dit zijn ernstige aandoeningen die reeds bij of kort na de geboorte manifest zijn en waarvoor geen geneeswijze voorhanden is.

---

### 4.3 Prenatale screening

De doelstelling van prenatale screening is, via het vroegtijdig opsporen van paren met een hoog risico op kinderen met een erfelijke of foetale aandoening of het verzamelen van informatie die voor het verloskundig beleid van belang is, voor de betrokkenen handelingsmogelijkheden te creëren. Bij prenatale screening is zwangerschap al een feit. Prenatale screening betreft vooral neuralebuisdefecten, het Down-syndroom en congenitale anatomische afwijkingen. Daarnaast wordt prenatale diagnostiek op indicatie uitgevoerd bij andere ziektebeelden, zoals die welke staan genoemd bij preconceptionele screening, en bij ouders met een (meestal uit de familie-anamnese blijkend) hoge kans op nageslacht met een ernstige erfelijke aandoening.

De mogelijkheden om tijdens de zwangerschap onderzoek te verrichten naar erfelijke of aangeboren afwijkingen nemen gestaag toe. Het tijdstip in de zwangerschap waarop het onderzoek kan plaatsvinden, verschuift steeds verder naar voren. Prenataal onderzoek ter detectie van paren met een hoog risico op kinderen met een erfelijke aandoening kan in principe worden toegepast bij alle ziektebeelden waarbij het genetisch defect voor de betreffende familie gelokaliseerd en herkenbaar is. In de praktijk houdt het prenatale onderzoek vrijwel altijd verband met ernstige, onbehandelbare aandoeningen.

Het vroegste tijdstip ligt nog voor de implantatie van de bevruchte eicel. Deze zogenoemde pre-implantatiediagnostiek bevindt zich nog in de fase van wetenschappelijk onderzoek. Wereldwijd zijn na dergelijk onderzoek thans enkele tientallen kinderen geboren. Het onderzoek wordt verricht aan eicellen of bevruchte eicellen na enkele celdelingen en betreft gericht onderzoek naar de aan- of afwezigheid van een binnen de familie voorkomende genetische mutatie of, in verband daarmee, naar het geslacht van de vrucht. Het onderzoek is onlosmakelijk verbonden met de procedure van in-vitro-fertilisatie. Als doelgroep voor dit onderzoek worden genoemd (echt)paren die na de gangbare prenatale diagnostiek herhaalde malen tot afbreking van de zwangerschap besloten of waarbij de gangbare prenatale diagnostiek op bezwaren (vooral vanwege het afbre-

ken van een zwangerschap) van de betreffende paren stuit. Tevens zijn te noemen (echt)paren die èn een hoog genetisch risico hebben èn afhankelijk zijn van IVF voor het totstandbrengen van hun zwangerschap.

Onderzoek van een foetus tijdens de zwangerschap kan plaatsvinden via echoscopie of aan de hand van celmateriaal van de foetus of de toekomstige placenta (chorion). Routinematig echoscopisch onderzoek heeft vooral ten doel het verzamelen van informatie voor het verloskundig beleid. Geavanceerde echoscopie wordt toegepast om anatomische afwijkingen bij de foetus vast te stellen. Celmateriaal kan worden verkregen door afname van chorionvlokken, vruchtwater, of foetaal bloed. Vanwege het invasieve karakter van de afname zijn aan dit onderzoek (geringe) risico's op ongewild verlies van zwangerschap of vroeggeboorte verbonden. Experimenteel wordt onderzocht of voor het onderzoek ook foetale cellen of cellen van de placenta kunnen worden gebruikt die zijn geïsoleerd uit bloed van de moeder of worden verkregen via een vaginale uitstrijk.

De meest voorkomende indicatie voor onderzoek van chorionvlokken of cellen uit vruchtwater is een verhoogd risico op Down-syndroom door de leeftijd van de moeder. Ook kan dit onderzoek worden uitgevoerd als er andere tevoren bekende verhoogde risico's zijn op een vrucht met een foetaal organisch defect, als zo'n verhoogd risico blijkt uit complicaties die zijn opgetreden tijdens de zwangerschap (groeistoornis van de vrucht, afwijkende hoeveelheid vruchtwater), of als bij de algemeen uitgevoerde echoscopie afwijkingen worden vermoed.

In de prenatale fase wordt ook onderzoek bij de moeder of bij beide ouders verricht. Het onderzoek bij de moeder betreft allereerst factoren waarvan bekend is dat ze een zwangerschap kunnen beïnvloeden (hoge bloeddruk, diabetes, antistoffen tegen rode hond, bloedgroep, en bloedgroepantistoffen). Daarnaast kan via de zogenoemde triple test (3.3) worden bepaald of er een vergroot risico is op een kind met Down-syndroom of open neuraalbuisdefect. Op dit onderzoek kan, bij gebleken verhoogd risico, gericht diagnostisch onderzoek van de foetus volgen via onderzoek van cellen uit vruchtwater, of echoscopie. De triple test wordt in een aantal landen routinematig aan alle zwangeren aangeboden. In ons land is de test op beperkte schaal beschikbaar. Bij bloedgroepsensibilisatie is er reden voor bloedgroeponderzoek bij de aanstaande vader.

In de prenatale fase kan voorts ook nog, bij één of beide ouders, het onderzoek op dragerschap van erfelijke mutaties of chromosoomvarianten worden uitgevoerd dat beschreven is bij preconceptionele screening, waar nodig gevolgd door gericht onderzoek van foetale cellen.

De beleving van de zwangerschap wordt door prenatale screening beïnvloed, zowel in positieve als in negatieve zin. Enerzijds kan angst en onzekerheid worden weggenomen bij ouders met een grote kans op erfelijke of aangeboren afwijkingen bij hun nageslacht. Anderzijds confronteert het de ouders met de mogelijkheid dat hun kind gehandicapt kan zijn. Als bij het diagnostisch vervolgonderzoek een afwijking wordt vastgesteld,

---

zijn de handelingsopties verbonden met keuzen ten aanzien van het voortzetten van de zwangerschap. De betrokken vrouw (of het echtpaar) kan zich instellen op de geboorte van een kind met de betreffende handicap of kiezen voor het laten beëindigen van de zwangerschap. Daarbij kunnen tal van overwegingen een rol spelen. Bij beide opties is uitgebreide voorlichting over het betreffende ziektebeeld nodig, vooral als de vrouw niet bekend is met de ziekte in kwestie.

Prenatale screening kan, in combinatie met prenatale diagnostiek, bijdragen aan het vermijden van ziekte in de bevolking (Cor93). Uit het jaaroverzicht 1990 van de Nederlandse Werkgroep Prenatale Diagnostiek blijkt dat op 8903 onderzoeken (vlokkentest, vruchtwaterpunctie of navelstrengpunctie) in 336 zwangerschappen de aanwezigheid van een afwijking werd vastgesteld (numerieke chromosoomafwijking, andere ongebalanceerde afwijking, neuraalbuisdefect, andere congenitale afwijking met uitsluiting van echoscopisch gedetecteerde anatomische afwijkingen). Van deze 336 werden 243 zwangerschappen afgebroken. Voor de afwijkingen trisomie 21, trisomie 13, trisomie 18 en triploidie wordt circa 90% van de zwangerschappen afgebroken (WPD93). Mogelijke redenen voor voortzetting van de zwangerschap zijn: aanvaarding van het risico door de ouders, reeds ingetreden intra-uteriene vruchtdood ten tijde van de uitslag, te vervorderde zwangerschap voor afbreken bij niet-lethale afwijking, geslachtschromosomale afwijking of afwijking met onduidelijke prognose. Tegenover afgebroken zwangerschappen staat het feit dat een deel van de onderzochte zwangerschappen zonder de mogelijkheid van prenatale diagnostiek niet tot stand zou zijn gekomen omdat de betrokken ouders in die situatie zouden hebben afgezien van (verder) nakomelingschap (Fre90).

---

#### **4.4 Neonatale screening**

Het doel van neonatale screening is het voorkomen of tijdig inspelen op erfelijke aandoeningen via tijdige diagnose, erfelijkheidsadvies, voorlichting, behandeling en begeleiding. Voor sommige aandoeningen is de mogelijkheid van een tijdig erfelijkheidsadvies bij een onbehandelbare erfelijke ziekte genoemd. Het doel daarvan is onder meer het voorkómen van onzekerheid in een langdurig diagnostisch traject, het voorkómen van latere schuld- en spijtgevoelens bij ouders die een zich ontwikkelende aandoening bij hun kind naar hun gevoelens onjuist zijn tegemoet getreden en het tijdig opsporen van risicodraagsters in de familie.

Voor ziekten waarbij invaliderende gevolgen kunnen worden voorkómen door tijdige interventie na de geboorte zal de keus vallen op neonatale screening. Het kan biochemisch/endocrinologisch onderzoek of onderzoek van DNA betreffen. In beide gevallen kan worden volstaan met enkele druppels bloed, te verkrijgen via een hielprik. In de meeste gevallen moet een afwijkende uitslag worden bevestigd en is diagnostisch vervolgonderzoek noodzakelijk.

---

Neonatale screening op fenylketonurie (PKU) en vertraagd functioneren van de schildklier (CHT) vindt in ons land plaats bij vrijwel alle pasgeborenen en is algemeen aanvaard. Over het algemeen worden de ouders vooraf slechts zeer globaal voorgelicht over het doel van de screening. De voorlichting aan de ouders die noodzakelijk is in verband met toestemming wordt veelomvattender en ingewikkelder als het onderzoek zich over meer ziekten gaat uitstrekken. Zo'n uitbreiding is denkbaar nu er voor steeds meer ziekten mogelijkheden ontstaan om dragerschap vast te stellen via DNA-onderzoek. Neonatale screening biedt, dankzij de organisatievorm en de geringe fysieke belasting van de te onderzoeken persoon, uitzicht op een hoge graad van participatie. Een commissie van het Institute of Medicine in de Verenigde Staten adviseert om, bij gelijktijdige screening op verscheidene ziektebeelden, alleen te combineren voor zover dit met het oog op de vereiste voorlichting mogelijk is (Ins93).

Op diverse plaatsen in Europa wordt in proefgebieden, naast het routinematige onderzoek op fenylketonurie en CHT, ook neonataal gescreend op Duchenne-spierdystrofie (Ros93). Als de frequentie van dragerschap voor MCAD, een bepaalde ziekte waarbij de vetzuurstofwisseling is betrokken, in ons land hoog blijkt te zijn, kan ook aan screening op deze, bij tijdige herkenning goed behandelbare, ziekte worden gedacht.

---

#### **4.5 Screening op latere leeftijd**

Deze screening betreft vooral ziektebeelden die zich later in het leven openbaren en die deels een multifactoriële oorsprong hebben. Het doel ervan is het vaststellen van een erfelijke aanleg voor de ziekte. Als bij het onderzoek zo'n aanleg wordt vastgesteld, kan intensief controle-onderzoek soms leiden tot zo vroegtijdige onderkenning dat behandeling nog mogelijk is. Ook kan de betrokkene door vermijding van bepaalde omgevingsfactoren de expressie van de erfelijke aanleg proberen te voorkomen.

Het aantal ziektebeelden waarbij detectie van een erfelijke component mogelijk wordt zal toenemen naarmate er meer gegevens komen. Het betreft soms ziekten met een hoge prevalentie. De erfelijke vorm kan een subgroep zijn van een wijd verbreid ziektebeeld. In dat geval zal extra aandacht gegeven moeten worden gegeven aan de voorlichting. Als voorbeelden van ziekten waarvoor screening op latere leeftijd op familie-indicatie kan plaatsvinden zijn te noemen hypercholesterolemie, erfelijke vormen van borstkanker, kanker van de dikke darm en de ziekte van Alzheimer.



## Psychologische aspecten

---

### 5.1 Inleiding

Onderzoeksgegevens over de psychologische ervaringen van mensen die vanuit een concrete hulpvraag erfelijkheidsinformatie hebben gekregen en/of genetische tests hebben laten uitvoeren, acht de commissie van belang voor het bespreken van de psychologische aspecten van genetische screening. Het gaat daarbij hoofdzakelijk om personen (individuen of echtparen) die in hun gezin of familie werden geconfronteerd met een specifieke aandoening en zich daarom vragen stelden over hun kans op de geboorte van (nog) een kind met die aandoening of over hun kans om zelf op latere leeftijd de aandoening te krijgen.

Deze situatie verschilt in twee opzichten essentieel van het aanbieden van bepaalde erfelijkheidsonderzoeken in het kader van genetische screening. Daarbij is immers van een concrete hulpvraag geen sprake (zie 1.2). Een tweede essentieel verschil is dat velen bij genetische screening geen voorafgaande persoonlijke kennis of geen ervaring hebben met de aandoening die kan worden opgespoord. Ondanks deze verschillen lijkt het zinvol het psychologisch effect van genetische screening tot op zekere hoogte vanuit de eerste situatie te extrapoleren, omdat er nog weinig onderzoek is gedaan naar het psychologisch effect van genetische screening zelf. Voor wat betreft de relatie tussen het verstrekken van informatie over de gezondheid en het gebruik van die informatie voor het gedrag verwijst de commissie naar meer algemene literatuur (Dam93).

Vooraf merkt de commissie nog op dat het onderzoek naar psychologische gevolgen dikwijls fragmentarisch van karakter is. Daarenboven ontbreekt onderzoek naar de

---

psychologische gevolgen die zich kunnen voordoen bij mensen die, bewust of door de omstandigheden gedwongen, hebben afgezien van de mogelijkheid van genetisch onderzoek en daarna werden geconfronteerd met een genetische aandoening.

---

## 5.2 Preconceptionele screening

Het doel van preconceptionele screening bestaat erin (jong)volwassenen die dit wensen tijdig te informeren over hun eventueel verhoogde kans op de geboorte van een kind met een recessieve aandoening. De betrokken personen krijgen daardoor de mogelijkheid om goed geïnformeerd een vrije keuze te maken uit verschillende mogelijkheden om kinderen te krijgen of af te zien van eigen kinderen. De commissie behandelt achter-eenvolgens de mate waarin wordt ingegaan op het aanbod om dragerschap te laten bepalen, het mogelijk effect van drager-zijn op de zelfbeleving en op de sociale stigmatisering, en het gebruik van de verworven informatie voor gezinsplanning.

---

### 5.2.1 *Acceptatie van het aanbod*

De mate waarin wordt ingegaan op het screeningsaanbod is sterk afhankelijk van de concrete setting waarin het onderzoek gebeurt en de wijze waarop een programma wordt ingevoerd. Dit geldt niet alleen voor preconceptionele screening maar voor alle typen van screening. Uit onderzoek vanuit de cognitieve psychologie (Tve81) is gebleken dat de bewoordingen en de context waarin een beslissingsprobleem wordt geformuleerd de subjectieve evaluatie van het risico en de uiteindelijke beslissing beïnvloeden. Allereerst is van belang of het gaat om een formulering in termen van verlies of van winst. Daarnaast blijkt het een rol te spelen of een handelwijze wordt voorgesteld als een mogelijkheid om een risico te reduceren of te elimineren.

De rol van beide factoren is onderzocht in een experiment (Huy90), waarin een hypothetische situatie werd gecreëerd ten aanzien van het Down-syndroom. In het ene geval werd bij de probleemformulering gesteld hoe groot de kans is op een kind met Down-syndroom in een bepaalde situatie, in het andere geval hoe groot de kans is op een kind zonder Down-syndroom. Wat de tweede factor betreft, werd het laten uitvoeren van prenatale diagnostiek enerzijds voorgesteld als een onderzoek om de kans op de geboorte van een kind met een handicap te reduceren, anderzijds als een mogelijkheid om de geboorte van een kind met Down-syndroom uit te sluiten.

De hypothetische beslissingen werden beïnvloed door de verschillen in probleemformulering. Hieruit volgt bijvoorbeeld dat het bij een screeningsprogramma voor taaislijmziekte (CF) van groot belang is de juiste formulering te kiezen voor het feit dat daarbij niet alle mutaties kunnen worden opgespoord.

Voor alle vormen van screening geldt bovendien dat hoe persoonlijker men wordt aangesproken en hoe minder stappen men daarna zelf moet ondernemen, hoe hoger de participatiegraad is. Vanuit dit perspectief hoeft het dan ook niet te verbazen dat in proefprojecten in Canada, waarin bijna alle 15 tot 17-jarige scholieren van het middelbaar onderwijs in klasverband de mogelijkheid krijgen om drageronderzoek voor de ziekte van Tay-Sachs of CF te laten uitvoeren, respectievelijk ongeveer 70% en ongeveer 40% gebruik maakt van die mogelijkheid (Mit93). De redenen voor niet-deelname bleken naast afwezigheid van interesse, vooral de vrees voor bloedafname en meer specifiek voor AIDS en het niet bij zich hebben van de getekende informed consent brief van de ouders te zijn. Wat CF betreft steeg de participatiegraad tot 70% als mondspoelsel in plaats van bloed voor het onderzoek werd gebruikt.

Overigens merkt de commissie op dat een hoge participatiegraad geen indicatie voor het succes van een screeningsprogramma hoeft te zijn. Het kan evenzeer wijzen op te veel dwang of overreding. Psychologisch interessant is het feit dat uit diverse onderzoeken is gebleken dat het percentage ondervraagden dat voorstander is van het aanbieden van de mogelijkheid tot drageropsporing voor CF steeds groter is dan het percentage dat zelf daadwerkelijk aan het onderzoek zal deelnemen (Dec92, Kat90, Wat91).

---

### 5.2.2 *Zelfbeleving*

Het psychologisch effect van symptoomloos dragerschap van mutaties op de zelfbeleving, inbegrepen de kijk die men op zijn eigen gezondheid heeft, is nog onvoldoende bestudeerd. Marteau (Mar92) stelde vast dat dragers van mutaties in het Tay-Sachs gen een minder optimistische kijk hebben op hun toekomstige gezondheid dan niet-dragers. Zij wijst erop dat gebrekkige informatie hiervoor verantwoordelijk kan zijn (Mar90). Daardoor ontstaat immers bij sommigen onduidelijkheid over het feit dat de drager-status geen gevolgen heeft voor de gezondheid. In Vlaanderen heeft Evers-Kiebooms vastgesteld dat ook dragers van een mutatie in het CF-gen minder positieve gevoelens hebben over zichzelf wanneer ze aan het resultaat van drageronderzoek voor CF denken dan niet-dragers. Ook werd een aanwijzing gevonden voor sociale stigmatisering. In vergelijking met dragers van mutaties schrijven niet-dragers duidelijk minder positieve gevoelens toe aan de meeste personen die drager zijn van een mutatie in het CF-gen. Bovendien schrijven dragers minder positieve gevoelens toe aan andere dragers dan aan zichzelf. De negatieve waardering van "dragerschap" blijkt in dit onderzoek meer uitgesproken bij personen die geen persoonlijke ervaring (gehad) hebben met de ziekte. Uiteraard kunnen bestaande vooroordelen hierbij een rol spelen.

Omdat bij de algemene bevolking maar een beperkte kennis aanwezig is van concrete ziektebeelden, is de taak van de erfelijkheidsdeskundigen en andere beroepsbeo-

---

fenaren met wie personen in verband met dragerschapsonderzoek in contact komen, heel delicaat. De aard van de gegeven informatie kan het stigmatiserend effect vergroten of verkleinen (Eve94a). In het hierboven beschreven onderzoek gaat het over relatief genuanceerde metingen, zodat ze niet helemaal tegenstrijdig zijn met de bevinding van Watson dat de meeste dragers zich weinig zorgen maken over hun drager-status (Wat92). “Bewust” zorgen maken blijkt inderdaad weinig voor te komen.

---

### 5.2.3 *Gebruik van de informatie voor gezinsplanning*

De commissie wil nu nader ingaan op het verwachte gebruik van de informatie over de drager-status bij de planning van zwangerschap. In dit verband is het belangrijk om uit te gaan van het gewicht dat wordt toegekend aan een erfelijk risico van 25% bij paren die de aandoening in hun familie of in hun populatie goed kennen. Goede informatie kan tot op bepaalde hoogte een alternatief zijn voor voorafgaande ervaring met de aandoening.

Allereerst verwijst de commissie naar de situatie rond thalassemie in Sardinië (Cao81). In de periode 1977-1980 maakte ongeveer 85% van de paren met een hoog risico tijdens de zwangerschap gebruik van prenatale diagnostiek. Het gaat hier om een populatie die de aandoening heel goed kent, zodat een strategie van screening en prenatale diagnose in hoge mate werd aanvaard. Het screeningsprogramma had tot gevolg dat het vóórkomen van thalassemie bij de geboorte drastisch daalde.

Onderzoek bij ouders van kinderen met CF in België toonde aan dat voor tweederde van hen het risico bij volgende zwangerschappen een heel belangrijke rol speelde bij hun zwangerschapsplanning. Velen onder hen stelden een volgende zwangerschap uit of zagen af van meer kinderen. Maar liefst 53% van de ouders met een kind met CF als eerstgeborene had geen volgende zwangerschap binnen een gemiddelde follow-up termijn van ongeveer zeven jaar. Zowel het beleefde risico als de aan- of afwezigheid van andere kinderen in het gezin waren belangrijke factoren bij de latere reproductie (Eve90). Het belang van deze twee factoren en van de beschikbaarheid van prenatale diagnostiek is ook voor een hele reeks andere aandoeningen beschreven (Fre90). Ook het complexe, irrationele en moeizame verloop van het beslissingsproces rond volgende zwangerschappen wordt in het laatstgenoemde onderzoek geïllustreerd. Bij ouders die al een kind met een bepaalde aandoening hebben, kan er een moeilijk beslissingsproces zijn rond verdere reproductie, zelfs als prenatale diagnostiek beschikbaar is. Zowel een schuldgevoel ten opzichte van het eerdere kind als het behouden van een positieve instelling voor de behandeling van dat kind kunnen interfereren met het nemen van een beslissing omtrent prenatale diagnostiek.

Om de ouders te helpen een duidelijk onderscheid te maken tussen de zorg en alle problemen rond het kind dat er al is en de nieuwe verantwoordelijkheid ten aanzien van

---

een toekomstig kind waarvoor de kans op de ziekte tevoren bekend is, acht men het binnen de klinische genetica van belang de rol van behandelaar en van genetische adviseur niet binnen één persoon te verenigen.

Het voorafgaande suggereert dat na genetische screening de latere zwangerschapsplanning voor paren waarvan beide partners drager zijn van een mutatie in een recessief gen, zal worden beïnvloed door de informatie over het erfelijk risico en nog meer door de individuele beleving daarvan. De commissie onderstreept het belang van eenvoudige en evenwichtige informatie over de op te sporen aandoening en over de juiste betekenis van de drager-status. Dit is niet alleen belangrijk met het oog op het geven van een “informed” consent door de te testen persoon, maar ook om een goed aangepaste zelfbeleving door dragers te bevorderen en om misverstanden over hun kans op een kind met de aandoening te voorkomen. Naast mondelinge informatie, is het uiterst belangrijk folders ter beschikking te stellen om door te nemen vóór wordt beslist over deelname aan de screening. Aan het vervaardigen van dergelijke folders kunnen patiënten, ouders van patiënten of ouder- en patiëntverenigingen een waardevolle bijdrage leveren.

Evenwichtige informatie is ook nodig om een adequate perceptie van en respect voor de personen met de handicap te bewerkstelligen. Hoe jonger de personen zijn die bij screening worden betrokken, des te belangrijker goede voorafgaande informatie is. Om ervoor te zorgen dat informatie goed zal worden begrepen, is het belangrijk al in de middelbare school voldoende basisinformatie over menselijke erfelijkheid te verstrekken (discussie in klasverband, folders, videofilm). Informatie in de screeningscontext kan daarop terugvallen. Deze algemene opmerkingen over informatie zijn, behalve voor pre-conceptionele screening, ook relevant voor de andere drie types van screening.

Tot slot wil de commissie nog het belang van het resultaat van genetische screening voor de familie belichten. Als men drager van een mutatie blijkt te zijn, is die informatie relevant voor broers, zusters en eventuele andere familieleden. Ook dit aspect mag bij de voorafgaande informatie en gedurende de persoonlijke counseling bij het meedelen van het testresultaat niet worden verwaarloosd. Terecht stelt Kooij dat “nog onduidelijk is wat de invloed zal zijn van screening op echtelijke relaties en relaties met familieleden en wat de verantwoordelijkheden zijn ten aanzien van het gezin, familie en toekomstig nageslacht. Duidelijk is wel dat bij screening datgene wat we bij de één vinden directe consequenties zal hebben voor de ander” (Koo94).

---

### **5.3 Prenatale screening**

In deze paragraaf gaat de commissie zowel in op de psychologische gevolgen van het bepalen van de drager-status voor een mutatie in een recessief gen bij zwangere vrouwen en hun partners als op die van het onderzoek in bloed van de moeder naar het risi-

---

co op Down-syndroom en neuralebuisdefect. Ook schenkt zij aandacht aan echografisch onderzoek.

Het aanbieden van prenatale screening confronteert toekomstige ouders vaak voor het eerst met de concrete mogelijkheid dat hun kind een ernstige aandoening zou kunnen hebben en dat sommige ernstige afwijkingen kunnen worden opgespoord. Daardoor ontstaat de ambivalente situatie dat een gewenste zwangerschap als voorwaardelijk wordt beleefd en ter discussie wordt gesteld op basis van het al dan niet aanwezig zijn van een aandoening bij het kind. Deze situatie kan toekomstige ouders emotioneel in de war brengen. De confrontatie op zich roept angst en stress op. De eerste spontane verwachting van de ouders bestaat erin gerustgesteld te worden dat hun kind normaal is. In feite moet correcte voorafgaande informatie deze verwachting ontkrachten, zonder te veel angst op te wekken. Het is immers zo dat bij prenatale screening vaak eerst een bepaling van het risico plaatsvindt en dat daarna, uitgaande van dit risico, kan worden beslist tot verder onderzoek. Beekhuis wijst er terecht op dat dit verschil tussen risicoschattende en diagnostische test heel duidelijk moet worden gemaakt aan de deelnemers (Bee93). Psychologisch onderzoek over risicoperceptie heeft aan het licht gebracht hoe moeilijk het voor de meeste mensen is om kansen correct te begrijpen en om met die onzekerheid om te gaan (Bil87, Vle87).

Prenatale screening kan ook op andere wijze de kijk op zwangerschap beïnvloeden. Wijdverspreide prenatale screening kan een ongegrond gevoel van zekerheid creëren in plaats van het meer realistische beeld dat heel wat oncontroleerbare onzekerheid met zwangerschap en geboorte samenhangt. Er kan ten onrechte een algemene opinie ontstaan dat alle aangeboren afwijkingen kunnen worden voorkomen, zodat ouders als in hoge mate verantwoordelijk worden beschouwd voor de afwijkingen bij hun kinderen.

Vanuit sociologische hoek wordt ook gewaarschuwd voor een te sterke medicalisering van zwangeren (Kat86, Kat93, Lip91). Deze auteurs wijzen er op dat zwangerschap in toenemende mate wordt gezien als een productieproces. Auteurs van feministisch-sociologische huize vinden dat daardoor sociale problemen van ziekte en handicap worden geïndividualiseerd en dat vooral de moeders daarmee worden belast.

De commissie wil nu eerst ingaan op psychologisch onderzoek naar de angst die kan worden geïnduceerd door prenatale screening, zowel bij het bepalen van de dragerstatus voor CF bij zwangere vrouwen als bij de screening in bloed van de moeder voor het opsporen van kinderen met Down-syndroom en neuralebuisdefect (triple test). Vervolgens zal de commissie kort de psychologische gevolgen van zwangerschapsafbreking om genetische redenen belichten, omdat dit de meest voorkomende optie is als bij vruchtwateronderzoek of vlokentest een ernstige afwijking wordt gevonden.

---

### 5.3.1 Door screening geïntroduceerde angst

Wat de onderzoeken over screening voor CF bij zwangere vrouwen betreft, ligt het accent heel vaak op de participatiegraad en niet zozeer op het psychologisch effect. Williamson wijst vooral op het voorbijgaande karakter van de angst bij een zwangere vrouw die als draagster van een CF-mutatie is aangewezen. Zijn onderzoek behelst een programma waarin de partner van onderzochte vrouwen alleen wordt getest als bij de vrouw een mutatie is gevonden (Wil93). Ook Mennie suggereert dat de stress verbonden met aangetoond dragerschap van heel korte duur zou zijn (Men93).

Vooralsnog ontbreken onderzoeken waarin het effect van die tijdelijke angst bij de zwangere vrouw grondig is bestudeerd. De tijdelijke angst zou men kunnen verminderen door een screeningsprogramma op CF gedurende de zwangerschap alleen uit te voeren als beide partners tegelijk worden onderzocht. Dit gebeurde onder meer in een proefonderzoek in Edinburgh (Liv93). Het voordeel van deze aanpak bestaat erin dat men onmiddellijk aandacht schenkt aan de informatie die moet worden verstrekt vanwege de aanwezige zwangerschap en een aangetoond dragerschap bij beide ouders. Men voorkomt zo de angst die zwangere vrouwen bij wie de mutatie wordt vastgesteld, ten minste tijdelijk beleven in afwachting van het onderzoek bij hun partner; een onderzoek dat maar bij relatief weinig partners (minder dan 5%) een mutatie aan het licht zal brengen. Een bijkomend voordeel vanuit psychologische hoek van het opzetten van screeningsprogramma's die alleen worden uitgevoerd als beide partners deelnemen, is dat beiden onmiddellijk bij alle beslissingen zijn betrokken. Het nadeel is dat zich niet alleen meer praktische problemen voordoen voor de organisatie van de screening, maar dat het ook ethisch gevoelig ligt als de aanbieder screening weigert als de partner niet wil deelnemen.

Als de zwangere vrouw en de partner allebei drager zijn en daar kennis van hebben, blijken dergelijke paren doorgaans voor prenatale diagnostiek te opteren, zij het niet altijd met de bedoeling de zwangerschap af te breken (Wil93). De aantallen zijn hier echter nog te klein om conclusies te trekken.

Bij de triple test lukt een resultaat dat wijst op een verhoogd risico onvermijdelijk angst en stress uit. Het angstniveau kan nog worden versterkt door een gebrek aan informatie of duidelijkheid bij de interpretatie van de testresultaten (Mar93). Omdat een verhoogd risico niet hoeft te impliceren dat het verwachte kind is aangedaan, is het nodig na te gaan wat de latere gevolgen zijn van een mededeling dat er een verhoogd risico aanwezig is. Volgens Burton blijken de angstniveaus weer te dalen tot het aanvaardbare niveau als verdere diagnostiek aannemelijk maakt dat de gevreesde afwijking toch niet aanwezig is. In haar onderzoek werd geen aanwijzing gevonden voor enig effect op de houding van de moeder tegenover de zwangerschap of het kind (Bur85). Marteau

---

daarentegen wijst erop dat diagnostische testuitslagen die het risico niet bevestigen niet noodzakelijk de angst tot het basisoniveau terugbrengen. De vrouwen met een verhoogd risico waren in haar onderzoek na een aantal weken nog significant angstiger dan degenen waarbij de triple test geen verhoogd risico aangaf (Mar93). In dit verband wijst Christiaens erop hoe belangrijk het is het begrip risicoschatting goed uit te leggen: de zwangere vrouwen moeten zich heel goed realiseren dat het bij de screeningstest gaat om risicoschatting en niet om diagnostiek (Chr94).

Over echoscopische screening van alle zwangeren in het eerste of aan het begin van het tweede trimester, ongeacht hun risico, zijn de meningen over de wenselijkheid verdeeld. Er worden vrij veel diagnosen gemist (Chi92). In het kader van deze paragraaf is van belang dat Green erop wijst hoe belangrijk de niet-verbale communicatie tussen de verloskundige en de patiënt is. Ook subtiele verschillen in mondelinge toelichting bij de echoscopische beelden kunnen in heel sterke mate het niveau van stress en angst van de zwangere vrouw beïnvloeden (Gre90). Degelijk opgezet wetenschappelijk onderzoek hierover ontbreekt evenwel.

---

### 5.3.2 *Zwangerschapsafbreking op genetische gronden*

Als prenatale diagnostiek, na een testresultaat dat op een verhoogd risico wijst, een ernstige aandoening aan het licht brengt, opteren de meeste ouders voor een afbreking van de zwangerschap. De gevolgen die zwangerschapsafbreking op basis van een gedetecteerde afwijking heeft, hangen sterk af van de persoonlijkheid van de vrouw en de situatie (Les82). Veel auteurs wijzen erop dat de gevolgen vaak worden onderschat. Naast het verlies van de zwangerschap moet immers ook de eigen beslissing tot het afbreken daarvan bij een in principe gewenste zwangerschap worden verwerkt. De verwerking van de gebeurtenis duurt volgens Thomassen-Brepols bij meer dan de helft van de betrokken personen langer dan een jaar (Tho85). Het verlies van een gewenst kind en van het gevoel van biologische volwaardigheid betekent een lang rouwproces om in het reine te komen met heel tegenstrijdige gevoelens en met de tegenstrijdigheid tussen het beeld van het gewenste kind en dat van het gehandicapte kind. Toch bleek dat de meeste vrouwen in een volgende zwangerschap weer kozen voor prenatale diagnostiek (Bra92; Les82). In dit verband is onderzoek gewenst om de overeenkomsten en verschillen te verduidelijken in het rouwproces van ouders die een kind hebben met de afwijking (zowel met als zonder voorkennis via prenatale diagnostiek) en van ouders die na prenatale diagnostiek beslissen tot afbreking van de zwangerschap.

Aparte vermelding is nodig van afbreking van de zwangerschap op grond van het geslacht van de foetus in situaties waarin er 50 procent kans bestaat op een X-chromosoomgebonden afwijking bij een mannelijke foetus. Uit veel casuïstiek blijkt hoe moeilijk het is deze situatie te verwerken.



Naar de rol die het al dan niet lethaal zijn van een aandoening speelt bij het rouwproces en de verwerking van de zwangerschapsafbreking is weinig systematisch onderzoek gedaan. Uit een onderzoek dat in Vlaanderen plaatsvond bij een grote groep volwassenen, blijkt dat vrijwel evenveel personen tot afbreking van de zwangerschap zouden beslissen als vast zou staan dat het kind vlug na de geboorte zou overlijden als wanneer aangetoond zou zijn dat het kind een ernstige chronische ziekte zou hebben (Eve94b). Schuldgevoelens traden minder frequent op als er sprake was van een lethale aandoening (Spy92).

Het is belangrijk hier te signaleren dat de emotionele reacties en het rouwproces na een zwangerschapsafbreking op genetische indicatie te vaak worden onderschat. Dit blijkt ook uit vervolgonderzoek in Nederland (Kor92). Bij een aanzienlijk deel van de respondenten was sprake van een langdurige moeilijke rouwverwerking. Dikwijls duurde deze langer dan zes maanden en speelden allerlei emoties en problemen een rol: men was gedeprimeerd, futloos, snel geïrriteerd, en had last van concentratieproblemen en slapeloosheid. Naast verlies van het kind was er ook verlies van eigen identiteit: veel vrouwen, maar ook sommige mannen hadden het gevoel te hebben gefaald. Daarnaast was er soms sprake van schuldgevoel: bijvoorbeeld over het doorgeven van de ziekte of over het besluit de zwangerschap af te breken.

Wat de psychologische gevolgen van prenatale screening betreft, valt op dat veel onderzoeken methodologische tekortkomingen vertonen, zodat ondubbelzinnige conclusies moeilijk te trekken zijn. Opvallend is ook dat men uiterst weinig aandacht besteedt aan de psychologische gevolgen voor de vader.

---

## 5.4 Neonatale screening

Alle vormen van neonatale screening hebben gemeen dat ze de aanwezigheid van een aandoening bij een kind aan het licht kunnen brengen op een ogenblik dat de ouders dit helemaal niet verwachten of zich daarover geen zorgen maken omdat er nog geen symptomen zijn. De mededeling van de ongunstige diagnose zal bij de ouders hevige emotionele reacties uitlokken. Zij zullen de implicaties van de diagnose geleidelijk moeten verwerken op cognitief en emotioneel niveau.

---

### 5.4.1 *Behandelbare aandoeningen*

Essentieel is dat de verwerking gemakkelijker zal verlopen wanneer effectief ingrijpen in het ziekteproces mogelijk is. Deze situatie doet zich met name voor bij neonatale screening voor fenylketonurie en hypothyreoïdie (de hielprik). Naast het evidente voordeel van de neonatale screening voor het kind zelf, is het vooruitzicht op therapie een positief element in de verwerking van de onverwachte confrontatie met een ernstige

---

aandoening bij het kind. Dit verklaart de goede ervaringen met beide screeningsprogramma's. Via neonatale screening krijgen ouders van een kind met fenylketonurie bovendien heel vroegtijdig informatie over hun risico bij volgende zwangerschappen. Ook al vraagt dit aspect een bijkomende psychologische verwerking en goede counseling, toch is dit secundair voordeel van het screeningsprogramma onmiskenbaar.

Uitslagen van onderzoek die achteraf gezien ten onrechte wijzen op de aanwezigheid van een afwijking zullen hier, net zoals bij prenatale screening, angst oproepen. Die angst is te beperken door adequate voorafgaande informatie, vervolgonderzoek en counseling.

---

#### 5.4.2 *Onbehandelbare aandoeningen*

Inmiddels kan neonatale screening ook worden toegepast voor aandoeningen zoals de ziekte van Duchenne, die in de kinderjaren tot uiting komen en een snel progressief verloop hebben, maar waarvoor geen therapie mogelijk is (Omm94). Het ontbreken van die mogelijkheid is essentieel voor de psychologische verwerking bij de ouders. Zij hebben geen controle over de ontwikkeling van de aandoening bij hun pasgeborene. De zin van de testuitslag voor het geboren kind komt nu te liggen bij een betere begeleiding, door vroegtijdige aanpassing van de ouders aan de zich ontwikkelende aandoening enerzijds en anderzijds bij de verkorting van de tijd die ligt tussen eerste symptomen en diagnose, een tijd die tot enkele jaren met valse verwachtingen kan oplopen (Par94). Voor de ouders geeft de testuitslag belangrijke extra handelingsmogelijkheden ten aanzien van een volgende zwangerschap. Daarnaast ontstaat de mogelijkheid tot vroegtijdige begeleiding en steun, en van het vermijden van schuld- en spijtgevoelens over mogelijk onjuiste opvang van hun kind in de fase voor de diagnose. Uit de vorige paragrafen is gebleken hoe belangrijk tijdige informatie, begeleiding en de beschikbaarheid van prenatale diagnostiek is voor verdere zwangerschapsplanning. De follow-up van families met kinderen waarbij neonataal de ziekte van Duchenne is opgespoord, is nog te beperkt geweest om een uitspraak te kunnen doen over het effect op verdere zwangerschapsplanning en op de relaties binnen de familie.

Bij neonatale screening op de ziekte van Duchenne moet voldoende aandacht worden geschonken aan de eventuele gevolgen voor de relatie tussen de ouders en de pasgeborene en voor de normale emotionele groei van en de interactie tussen het kind en de familie. Hierover zijn weinig gegevens beschikbaar. Om deze reden alleen al is goede informatie voor het verkrijgen van een informed consent en een adequaat netwerk voor psychosociale hulp uiterst belangrijk bij dit type neonatale screening. In Cardiff wordt systematisch het psychologisch en sociaal effect geëvalueerd, zodat binnen enkele jaren duidelijker zal zijn welke invloed de vroege diagnose van de ziekte van Duchenne zal hebben op het kind en op de familie.

---

Vanuit psychologisch perspectief moeten het lijden en de emotionele reacties van de ouders bij een diagnose op een heel vroeg tijdstip ook worden afgewogen tegen de angst, de onzekerheid en de emoties die zijn verbonden met het optreden van de eerste symptomen zonder dat een diagnose is gesteld. Daarbij moet men ook de langere duur van het diagnostisch proces en de eventuele gang langs diverse medische specialisten in ogenschouw nemen, die in de laatste situatie optreedt. In de ouderverenigingen leeft de overtuiging dat ouders zich beter kunnen voorbereiden op de aanvaarding van en het leven met de ziekte van Duchenne als de diagnostiek vroeger na de geboorte geschiedt.

---

## 5.5 Screening op latere leeftijd

Op dit ogenblik heeft men op bevolkingsniveau nog geen ervaring met de psychologische gevolgen van screening bij (jong)volwassenen voor het opsporen van erfelijke ziekten die op latere leeftijd tot uiting komen. De ervaring is hoofdzakelijk beperkt tot het voorspellend testen voor de ziekte van Huntington. Dit gebeurt uitsluitend binnen families waarin de ziekte voorkomt. De vraag naar de predictieve test blijkt hier veel kleiner te zijn dan aanvankelijk werd verwacht. Bovendien blijkt de groep die de test laat uitvoeren een geselecteerde groep te zijn met een gemiddeld groter zelfbewust-zijn dan de doorsnee-populatie (Dec94). De voornaamste motieven om de test te vragen komen in de meeste publikaties overeen: zekerheid krijgen of verlost worden van angst en onzekerheid, gezinsplanning en informeren van de reeds geboren kinderen.

Onderzoek in Canada, in de Verenigde Staten, in Groot-Brittannië, in Vlaanderen en in Nederland illustreert dat een predictieve test, uitgevoerd binnen een goede counseling-context, geen sterke negatieve gevolgen heeft. Na de mededeling dat men drager is van een mutatie in het Huntington-gen volgen steeds sterke emotionele reacties en een moeilijke verwerkingsperiode. Toch blijkt dat de meeste geteste personen erin slagen zonder ernstige psychische problemen verder te leven met hun testresultaat. Ook hebben zij het gevoel hun leven beter te kunnen organiseren, al is dit effect dikwijls kleiner dan zij hadden gedacht. Op dit ogenblik is de ervaring nog te beperkt om uit te maken welke invloed de vroege vaststelling van de mutatie heeft op het onderkennen van de eerste symptomen van de ziekte en op het diagnostisch proces. Anderzijds blijkt ook de vaststelling van de afwezigheid van de mutatie, waardoor de dreiging van het ziektebeeld, dat in zekere zin bij de familie hoort, voor die persoon wegvalt, een periode van aanpassing aan de nieuwe identiteit te vereisen (Tib93).

De vraag is nu wat uit het voorafgaande is af te leiden voor genetische screening op andere erfelijke aandoeningen die op volwassen leeftijd tot uiting komen. In dit verband is het zeker belangrijk oog te hebben voor de inventarisatie van psychologische, ethische en sociale problemen die de European Community Huntington's Disease Collaborative Study Group maakte (Bal93). Als het gaat om ernstige aandoeningen

waarvoor geen therapie bestaat, is het uiterst onwaarschijnlijk dat screening buiten aangedane families acceptabel zal zijn. Binnen die families is intensieve voorafgaande begeleiding nodig en adequate begeleiding na de mededeling van het resultaat. Dit blijkt des te belangrijker te zijn naarmate de aandoening minder bekend is bij de betrokkene.

Een andere situatie ontstaat bij het screenen op genetische aanleg voor borstkanker of kanker van de dikke darm, omdat daarbij frequente controles of ingrijpende operationele ingrepen kunnen worden overwogen of nagelaten na het vaststellen van de aanwezigheid of afwezigheid van een mutatie. In dit geval, en ook voor andere erfelijke aandoeningen waar de aanwezigheid van een mutatie veeleer een sterk verhoogd risico inhoudt dan een eenduidig diagnostisch antwoord, zal het psychologisch heel moeilijk zijn de informatie correct te interpreteren en op de juiste manier met de onzekerheid om te gaan. Om de psychologische gevolgen hiervan te onderzoeken zijn al proefprojecten opgezet. Het gaat hier om een zeer delicate aangelegenheid. Op dit ogenblik is helemaal niet bekend hoe vrouwen medisch vastgestelde genetische 'vatbaarheid' voor borstkanker begrijpen en beleven. Evenmin is er eensgezindheid over de wijze waarop het testen op genetische aanleg moet worden benaderd en over hetgeen in concreto kan worden voorspeld (Dur93).

Vooraf voor sommige multifactoriële aandoeningen zal de situatie psychologisch heel ingewikkeld worden. Enerzijds zal men vernemen dat men een verhoogde kans heeft om de aandoening te krijgen, anderzijds zal men vernemen door welk gedrag of welke aanpassingen in levensstijl men dit risico kan verlagen. Het vooruitzicht dat men bepaalde zaken zelf ten dele onder controle kan hebben, zal de verwerking van het verhoogde risico enigszins vergemakkelijken. In dit licht is het ook belangrijk rekening te houden met de bevindingen vanuit de gezondheidspsychologie. Kennis alleen volstaat zeker niet om gedrag aan te passen. De spanning tussen het verhoogde risico en het onvermogen om het gedrag te wijzigen, kan veel stress doen ontstaan bij genetische screening voor multifactoriële aandoeningen. Voorlopig is nog totaal onbekend welke gevolgen de vaststelling van een hoog risico zal hebben voor de zelfbeleving van de onderzochte personen. Het is niet duidelijk in welke mate sommigen zichzelf al op een vroeger tijdstip als patiënt zullen beschouwen.

---

## 5.6 Slotbeschouwing

In samenvatting zijn er bij de psychologische gevolgen van genetische screening vier dimensies te onderscheiden.

De eerste dimensie betreft de psychologische factoren die medebepalend zijn voor het ingaan op het screeningsaanbod. Omdat de commissie vrij en optimaal geïnformeerd kiezen belangrijker acht dan een zo hoog mogelijke participatiegraad, is zij van mening dat veel aandacht moet uitgaan naar de vorm en terminologie van de concrete informa-

---

tie en de setting waarbinnen het screeningsaanbod wordt gedaan. Deze elementen zullen ook gevolgen hebben voor de manier waarop de maatschappij tegen personen met de opspoorbare handicap aankijkt: evenwichtige informatie voorkomt dat zij worden gezien als het resultaat van gemiste preventie.

De tweede dimensie betreft de psychologische gevolgen van het screeningsresultaat op de geteste persoon en zijn familie. Er moet voldoende aandacht worden geschonken aan de angst die kan worden opgeroepen door het screeningsaanbod en het resultaat; zelfs na uiteindelijke vaststelling van afwezigheid van ziekte, ziekterisico of dragerschap kan een hogere bezorgdheid over gezondheid en handicap blijven bestaan. Belangrijk is ook het effect van de vaststelling van de testuitslag voor de zelfbeleving. Evenwichtige en correcte voorafgaande informatie en adequate counseling kunnen hierbij een cruciale rol spelen.

De derde dimensie betreft de rol die het screeningsresultaat kan spelen in het leven van de betrokkene of zijn familie. Tenzij efficiënte therapeutische middelen beschikbaar zijn om de kwaliteit van leven van de persoon met een aandoening te verbeteren, gaat het vooral om het gebruik van de informatie bij beslissingen over relatievorming en reproductie en bij verdere uitbouw van het leven en het bepalen van de levensstijl. De psychologische factoren die hierbij in het geding zijn, moeten bij de counseling en begeleiding worden betrokken.

De vierde dimensie betreft de psychologische gevolgen die kunnen optreden bij mensen die hebben besloten af te zien van deelname aan een screeningsprogramma en die daarna worden geconfronteerd met de geboorte van een kind met de betreffende aandoening. Schuld en spijt kunnen bij hen optreden als deze gebeurtenis onvoldoende was overwogen bij de besluitvorming. Ook dit effect is alleen via goede voorlichting te ondervangen.



## Ethische aspecten

---

### 6.1 Inleiding

Dit hoofdstuk gaat over ethische vraagstukken die samenhangen met genetische screening. Een aantal daarvan komt ook naar voren bij genetisch onderzoek op grond van een individuele vraag om hulpverlening en bij het familie-onderzoek dat vaak in het verlengde van die vraag wordt uitgevoerd. In een eerder advies van de Gezondheidsraad (GR89) zijn deze reeds uitvoerig belicht. In dit advies zal de commissie daarom vooral ingaan op vragen die in het bijzonder naar voren komen bij een aanbod tot screening (of nadrukkelijke voorlichting daarover) dat los van een hulpvraag wordt gedaan.

Zo'n aanbod verschilt op een aantal in moreel opzicht relevante punten van een vraag naar onderzoek. Het enkele feit dat het aanbod door een gezondheidswerker vanuit zijn deskundigheid en maatschappelijke functie wordt gedaan verleent daaraan een bepaalde legitimatie. Persoonlijke opvattingen en motivatie van de aanbieder zelf spelen bij het doen van een aanbod een rol, al kan het subjectieve element via schriftelijke aanbieding van het aanbod voor een deel worden teruggedrongen. Een aanbod is echter per definitie niet waarde vrij. Bij elke screening worden in principe 'gezonde' mensen benaderd. Zij worden gewezen op een gezondheidsrisico dat zij zich in het algemeen niet of slechts vaag bewust zijn. Een aanbod brengt mensen in een situatie waarin zij hoe dan ook moeten kiezen; ook als men niet op een aanbod ingaat, is er sprake van een keuze en een besluit. Mede omdat bij screening grote groepen mensen zijn betrokken is zorgvuldigheid geboden.

---

Die eis van zorgvuldigheid geldt om een aantal redenen in versterkte mate voor genetische screening.

- De keuzen en handelingsopties hebben vaak betrekking op zwangerschap en reproductie.
- De verkregen gegevens kunnen mede van belang zijn voor familieleden, ook als deze zelf niet aan het screeningsprogramma deelnemen.
- Er is in sommige gevallen sprake van een risicoschattende test of bij sommige diagnostische tests van een restrisiko, waardoor de uitslag voor de deelnemer moeilijk te interpreteren kan zijn;
- Er ligt soms veel tijd tussen het vaststellen van de erfelijke aanleg voor een aandoening en het manifest worden van de aandoening.
- De vraag of mensen met de uitslag van het onderzoek goed kunnen omgaan is veelal nog niet te beantwoorden.
- Het is nog ongewis voor welke aandoeningen en in welke combinaties genetische screening in de toekomst mogelijk zal zijn.
- Het gaat om een gebied waarvan in het verleden is gebleken dat de kennis op het niveau van de gemeenschap verkeerd kan worden geïnterpreteerd en misbruikt, hetgeen kan leiden tot zeer schadelijke vormen van discriminatie. Mogelijkheden tot misbruik en aanleidingen tot discriminatie zijn ook nu nog in de maatschappij aanwezig (Gar94).

Het bovenstaande maakt dat er bij genetische screening sprake is van een grote morele verantwoordelijkheid van de aanbieder. Die verantwoordelijkheid geldt zowel ten aanzien van degene aan wie het aanbod tot screening wordt gedaan als ten aanzien van diens familieleden. Het is van belang om tevoren na te gaan of deelnemers aan het programma kunnen worden geschaad. Zeker bij screening op erfelijke aandoeningen kan de uitkomst van het onderzoek een negatieve invloed hebben op het persoonlijk welbevinden en maatschappelijk functioneren van mensen. Gezien de toenemende pluriformiteit van onze samenleving zal men daarbij ook rekening moeten houden met verschillen in culturele en religieuze achtergrond. Daartegenover staan de voordelen van genetische screening zoals:

- De keuzemogelijkheden voor het individu worden verruimd.
- Er worden verschillende handelingsopties voor hem of haar mogelijk, waardoor de mogelijkheid ontstaat meer invloed op het eigen leven te hebben.
- (Langdurig) verdriet en lijden kunnen worden verminderd en soms vermeden.
- Een aanbod bevordert een meer gelijke toegankelijkheid van de gezondheidszorg.

De commissie zal in dit hoofdstuk nagaan of en in hoeverre het aanbieden van genetisch onderzoek voldoet aan de ethische normen voor het medisch handelen, te weten:

---



- het goed doen aan het individu
- de morele plicht om niet te schaden
- het respect betonen voor de autonomie van het individu
- rechtvaardigheid, gelijke toegankelijkheid en solidariteit.

Over dat onderwerp is ook een nederlandstalig boek verschenen (Wer90).

---

## 6.2 Weldoen en niet schaden

---

### 6.2.1 *Genetische screening in het algemeen*

Een programma voor genetische screening stelt mensen in staat om kennis te nemen van de kans dat zijzelf of hun nageslacht lopen op een erfelijke aandoening. Wanneer die kennis op een zodanig moment beschikbaar is dat er handelingsmogelijkheden zijn, kan zulk onderzoek grote waarde hebben voor de betrokkenen (Kui89).

Een goed voorbeeld is het ziektebeeld fenylketonurie. Hier kan de ernstige neurologische schade die als gevolg van een erfelijk enzymdefect optreedt bij gebruik van bepaalde voedingsmiddelen, worden voorkomen door een langdurig dieet na tijdige detectie van de aanleg. De detectie vindt plaats via onderzoek van bloed van pasgeborenen dat is verkregen via de zogenoemde hielprik. Een ander voorbeeld betreft preconceptionele genetische screening. Wanneer mensen zich in dat stadium bewust zijn van het risico, zijn voor hen alle handelingsopties ten aanzien van hun nageslacht nog mogelijk. Ook ontstaan er mogelijkheden om de aanleg voor later in het leven optredende aandoeningen vroegtijdig te bepalen. Door de omgevingsfactoren en de leefstijl aan te passen kan men dan wellicht het risico verkleinen.

Er zijn echter ook aandoeningen waarbij screening weliswaar leidt tot vroege kennis over het risico, maar waarbij via de screening geen of nauwelijks handelingsmogelijkheden ontstaan waarmee de betrokken persoon dit risico kan beïnvloeden. Het voordeel van het verkrijgen van vroegtijdige kennis over het risico is dan van een heel andere orde dan bij het eerder genoemde voorbeeld van de fenylketonurie. Zeker als er sprake is van een aanbod zal men vooraf niet alleen moeten beoordelen of zo'n aanbod ethisch verantwoord is, maar ook aan de te testen persoon duidelijk moeten maken wat de betekenis en het nut van deze test voor hem of haar kan zijn. Naast gradaties in voordeel zijn er immers ook nadelen verbonden aan genetische screening.

Bij genetische screening zal, voorafgaand aan het aanbod, de te testen persoon zich er in het algemeen niet of slechts vaag van bewust zijn dat hij of zij een genetisch risico draagt. Het aanbod kan daardoor angst en onzekerheid genereren. Die angst en onzekerheid kan nog worden versterkt als via het onderzoek de aanwezigheid van het betreffende kenmerk wordt vastgesteld. Anderzijds worden daardoor handelingsopties dui-

delijk hetgeen uiteindelijk kan leiden tot gevoelens van opluchting en zekerheid. Dat geldt niet voor hen die zo'n uitslag ten onrechte ontvangen. Voor hen is de door de uitslag opgeroepen onzekerheid onterecht en was eventueel vervolgonderzoek met daaraan verbonden risico's achteraf onnodig. In de prenatale situatie kan zulk vervolgonderzoek een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest zijn, waaraan een klein risico op een miskraam of beschadiging van het verwachte kind verbonden is.

Bij personen bij wie via het onderzoek het gezochte kenmerk ten onrechte niet wordt vastgesteld, kan het dan feitelijk misplaatste gevoel van opluchting en zekerheid later omslaan in verdriet, boosheid, desillusie en wantrouwen ten aanzien van medische voorlichting als bij hen toch een aangedaan kind wordt geboren. Daarentegen is het ook mogelijk dat het verdriet rondom het optreden van een aandoening wordt verzacht, omdat alles is gedaan wat mogelijk was. Daarom is het van zeer groot belang dat de mate van zekerheid die de test kan bieden vooraf aan de te testen persoon duidelijk kan worden gemaakt. De commissie wijst er op dat onderzoek naar het effect van foutieve uitslagen deel moet uitmaken van de continue evaluatie van elk screeningsprogramma.

Een moeilijkheid is voorts dat voordelen en nadelen niet altijd dezelfde personen betreffen. Een afweging maken tussen het goed doen aan sommigen en het benadelen van anderen is erg moeilijk, ook omdat verdriet en emoties vaak onvergelijkbaar en in ieder geval moeilijk te wegen zijn. In die gevallen kan alleen via een onafhankelijke toetsing op verantwoorde wijze worden getracht af te wegen of de voordelen de nadelen voor de deelnemers als totaliteit overtreffen en of, dus, het aanbod toelaatbaar is. Niet de technische mogelijkheid, maar de wenselijkheid van een bepaalde test moet centraal staan.

Wil het voordeel van genetische screening niet omslaan in nadeel dan moet voorafgaand aan een testaanbod ook zijn nagegaan of er in Nederland voldoende faciliteiten zijn om de kwaliteit van het aanbod te garanderen. Dit geldt zowel voor het geven van geschreven en mondelinge informatie en voorlichting, het uitvoeren van de test, het vervolgonderzoek en het realiseren van de handelingsopties, als voor faciliteiten op het gebied van counseling (Mod92).

---

### 6.2.2 *Preconceptionele screening*

Preconceptionele genetische screening is gericht op het bepalen van het risico dat een toekomstig kind een erfelijke aandoening zal hebben en op het informeren over de verschillende handelingsmogelijkheden. Het grote voordeel van een test op dit tijdstip in het leven is dat alle handelingsopties nog open zijn. In het vorige hoofdstuk is al opgemerkt dat het besef drager te zijn van een erfelijke eigenschap voor een aandoening een negatief psychologisch effect kan hebben op de gezondheidsbeleving of het gevoel van eigenwaarde. Het gevaar van zelf-stigmatisering is niet denkbeeldig. Nog onbekend is

---

wat de invloed van screening kan zijn op de relatie tussen partners en op de mogelijkheid om een partner te vinden (Koo94). Ook zal het bij een aantal ziekten, waaronder taaislijmziekte, vooralsnog niet mogelijk zijn alle dragers van erfelijke mutaties voor de betreffende aandoening op te sporen. Met name in deze context is een goede voorlichting van eminent belang.

---

### 6.2.3 *Prenatale screening*

Prenatale screening kan zowel in het belang van de ouder(s) als in het belang van het verwachte kind zijn. Toekomstige ouders kunnen vanuit hun persoonlijke opvattingen kiezen voor een bepaalde handelingsoptie. Voor het verwachte kind kan screening van belang zijn als er sprake is van een aandoening die leidt tot een kort leven dat met ernstig en ontluisterend lijden gepaard gaat. Een moeilijkheid bij sommige aandoeningen is echter dat het beloop en de ernst zeer divers kunnen zijn en dat die prenataal niet altijd zijn vast te stellen.

Bij prenatale screening zullen uitslagen die de aanwezigheid van de aanleg voor een aandoening verraden, meestal betrekking hebben op ernstige aandoeningen die niet behandelbaar zijn. De handelingsopties zijn dan, in vergelijking met de preconceptionele situatie, beperkt. De keuze die de ouders van het verwachte kind kunnen maken, is die tussen afbreken van de zwangerschap en de geboorte van een aangedaan kind. De traumatische ervaring van zo'n keuze moet niet worden onderschat: een gewenst kind wordt niet per definitie ongewenst omdat er een aandoening is vastgesteld. Prenatale screening kan ouders betreffen zonder bekend verhoogd risico. Voor hen komt de te maken keuze geheel onverwacht. Als een screeningsaanbod wordt gedaan waarbij uitsluitend deze opties mogelijk zijn, is counseling en begeleiding van groot belang. Dit geldt zowel voor de begeleiding van ouders in het proces van beslissen als nadat een beslissing genomen is. Zowel na het afbreken van de zwangerschap als na de geboorte van een aangedaan kind moeten de ouders, als ze dat wensen, terug kunnen vallen op steun, begeleiding en hulp.

Prenatale screening kan soms onvoorziene of ongevraagde bevindingen opleveren. Zo is niet te voorkomen dat bij uitgebreid echoscopisch onderzoek ook gegevens worden verkregen over eventuele afwijkingen waarnaar niet specifiek is gezocht. Ook non-paterniteit kan bij prenataal onderzoek aan het licht komen. Voorkomen moet worden dat deelnemers aan een screeningsprogramma door ongewenste informatie worden overvallen. De aanbieder van een screeningsprogramma dient zich er tijdig van te vergewissen welke informatie deelnemers al of niet wensen te ontvangen.

---

#### 6.2.4 *Neonatale screening*

Neonatale screening is vooral van belang wanneer tijdig ingrijpen ernstige lichamelijke of verstandelijke handicaps kan voorkomen. Het voordeel voor het kind is dan evident. Ook als tijdige ontdekking kan leiden tot een verbetering van het beloop van een aandoening acht de commissie neonatale screening vanuit het oogpunt van weldoen voor het kind het overwegen waard. Bij onbehandelbare aandoeningen zijn de voordelen voor het kind minder evident. De commissie meent dat neonatale screening alleen kan worden overwogen als de aandoening in de vroege kinderjaren optreedt. In het advies van 1989 heeft de Gezondheidsraad deze situatie belicht voor het ziektebeeld Duchenne spierdystrofie (DMD). Als mogelijke voordelen noemde de Raad: tijdige informatie aan de betreffende ouders en hun familieleden over het herhalingsrisico, snellere onderkenning van de aandoening waardoor de ouders een vaak lange en niet zelden inefficiënte weg door het gezondheidssysteem bespaard blijft, en tijdige instelling op de speciale taken en maatregelen die de aandoening met zich zal brengen. Als nadelen stelde de Raad daartegenover het gevaar van voortijdige medicalisering en de onzekerheid over de ernst van de aandoening. Aan de destijds gegeven beschouwing van voor- en nadelen is thans toe te voegen dat de voorspelling van de ernst en het beloop van de spierdystrofie door toegenomen inzicht nauwkeuriger is geworden. Bovendien betekent de geslachtsgebonden overerving van deze ziekte, dat in de meeste gevallen ook draagerschap zal voorkomen bij vrouwelijke familieleden van de moeder en men deze nu tijdig onderzoek op draagerschap kan aanbieden.

---

#### 6.2.5 *Screening op latere leeftijd*

Screening op latere leeftijd betreft erfelijke vormen van kanker en een aantal andere aandoeningen, bijvoorbeeld van het zenuwstelsel. De handelingsopties bestaan bij kanker soms uit ingrijpende preventieve operaties, uit intensieve controles en vroegtijdige operatie, of uit wijziging van de leefstijl.

Voor ziekten waarbij ook niet-erfelijke factoren een rol spelen, is het bij de bepaling van predisposities van groot belang om te weten hoe zeker de prognose is, hoe groot de gevolgen zijn als er geen vroegtijdige onderkenning plaatsvindt, en wat de mogelijkheden zijn tot ingrijpen. Bij die multifactoriële aandoeningen is een zorgvuldige analyse van de voor- en nadelen van screening complex. Grotendeels onbekend is nog hoe de betrokken genen op elkaar inwerken, en wat de invloed is van omgeving, voeding en leefstijl op de manifestatie van het erfelijk risico. De handelingsopties betreffen dan veelal het nalaten van gedragingen die in het algemeen niet goed zijn voor de gezondheid. Wanneer screening ertoe zou kunnen leiden dat mensen die uit de uitslag dat zij de gezochte

---

erfelijke aanleg niet bezitten de conclusie trekken dat zij wat dit aspect betreft hun gang wel kunnen gaan, is het twijfelachtig of screening op populatieniveau tot gezondheidswinst zal leiden (Cla94).

De mogelijkheden tot screening bij multifactoriële aandoeningen zullen vaak ongewis zijn. De tests zijn dan risicoschattend. De uitslagen ervan zullen moeilijk te interpreteren zijn. Gebrek aan kennis over de vraag of mensen met de verkregen gegevens in hun eigen voordeel kunnen omgaan, noopt tot grote zorgvuldigheid.

---

## **6.3 Respect voor de autonomie van het individu**

---

### **6.3.1 *Genetische screening in het algemeen***

Vrijwillige deelname op basis van goed begrepen informatie is een absolute voorwaarde bij genetische screening. In 6.1 heeft de commissie al gesteld dat het enkele feit dat een screening vanuit de gezondheidszorg wordt aangeboden, het voor de betrokken doelgroepen moeilijk maakt dit aanbod naast zich neer te leggen. Een aanbod zet in zekere zin de autonomie van het individu al onder druk. Dit schept een extra verplichting om zeer veel aandacht te schenken aan de wijze waarop het aanbod wordt gedaan en die waarop tijdens het screeningsproces de handelingsopties worden voorgesteld. In het hele proces moeten vrije individuele keuzen gewaarborgd blijven.

De te verstrekken informatie moet optimaal zijn en worden gedragen door de betrokken beroepsbeoefenaren. Vroedvrouwen, gynaecologen, huisartsen en andere eerstelijns gezondheidswerkers zullen voldoende kennis op het gebied van de genetica moeten bezitten. Zij zullen ook de zin en het nut van een bepaalde test moeten onderschrijven, omdat het gevaar van onvolledige of onjuiste informatie anders groot zal zijn. Het potentiële belang en de consequenties van deelname moeten in grote lijn worden aangegeven. De informatie over het betreffende ziektebeeld moet zodanig zijn dat men zich hierover een juist beeld kan vormen. Er zal reële informatie moeten worden gegeven ook over de beperkingen van de test. Deze informatie moet schriftelijk worden verstrekt en mondeling worden toegelicht.

Het is belangrijk dat er zo weinig mogelijk sturing of stimulering van een aanbod uitgaat. Mensen moeten, na goed geïnformeerd te zijn, een aanbod zowel naast zich neer kunnen leggen als om kunnen zetten in een individuele vraag. Deelname aan een test moet niet zo vanzelfsprekend zijn dat afzien ervan moet worden verdedigd. Zo moet worden vermeden dat vergroting van keuzemogelijkheden een beperking van de individuele vrijheid tot gevolg zou hebben. Hierbij is echter sprake van een precair evenwicht. Wanneer de voordelen van screening overduidelijk zijn en binnen de doelgroep algemeen worden onderschreven, gebiedt het respect voor de autonomie ook dat de aanbieder zich, bij afwijzing van het aanbod, ervan vergewist of de informatie wel is begrepen.

Ook dan echter zal duidelijk moeten zijn dat het gaat om het geven van voorlichting en niet om beïnvloeding, om het bieden van keuzemogelijkheden en niet om het bewerkstelligen van gewenst gedrag. Het zelfbeschikkingsrecht van mensen vraagt om het respecteren van individuele keuzen.

Naast de manier waarop het aanbod wordt gedaan, kan ook de sociale omgeving invloed uitoefenen en de autonomie van het individu onder druk zetten. Individuele keuzen kunnen uitlopen op een collectief mechanisme dat op zijn beurt tot sociale druk kan leiden. Bij de counseling moet men daarop bedacht zijn en er aandacht aan schenken. Verantwoordelijkheid voor het tegengaan van deze druk berust ook bij de overheid. Zij moet er voor zorgen dat het kennisniveau in de bevolking over erfelijkheid op peil is. Overspannen verwachtingen die mensen vaak hebben ten aanzien van erfelijkheidsonderzoek, zowel in positieve als negatieve zin, moeten met reële informatie tot hun ware proporties worden teruggebracht. Zo zal moeten worden vermeden dat in de samenleving een onvermogen ontstaat om te gaan met ziekten en aandoeningen. Ook om het gevaar van stigmatisering en discriminatie zo klein mogelijk te maken is het goed om 'primaire' informatie over erfelijkheid en erfelijkheidsonderzoek zo breed mogelijk aan te bieden en deze niet te beperken tot een bepaalde doelgroep. Het moet bijvoorbeeld voor iedereen duidelijk zijn dat elk individu verschillende mutaties in zijn genen draagt. Te denken valt in dit verband aan informatie in de basisvorming in het onderwijs, in de media, via schriftelijk materiaal in de vorm van folders, enzovoort. Een aanbeveling van deze strekking deed de Gezondheidsraad reeds in het advies van 1989 (GR89). Ook moet de overheid de waarde van de autonomie van het individu in dezen voortdurend benadrukken. Om die reden moet een genetisch-screeningsprogramma dat vanuit de overheid zou worden opgelegd of dat het behalen van voordeel voor de gemeenschap als primaire doelstelling heeft, worden afgewezen. Programma's met dergelijke doelstellingen zijn in het verleden te vaak misbruikt (Gar94).

Ten slotte concludeert de commissie dat respect voor de autonomie ertoe leidt dat screening van kinderen op aandoeningen waarvoor geen behandeling mogelijk is en die zich pas op latere leeftijd manifesteren, moet worden afgewezen.

---

### 6.3.2 *Prenatale screening*

Bij prenatale screening kan het recht op niet-weten van het verwachte kind worden gefrustreerd als ouders besluiten om de zwangerschap voort te zetten wanneer er sprake is van een ernstige onbehandelbare aandoening die pas later in het leven optreedt. Bij een screeningsaanbod voor dergelijke aandoeningen in de prenatale fase zal de verantwoordelijkheid naar het verwachte kind, dat wel in zijn autonomie geschaad maar niet gehoord kan worden, zeer zwaar moeten wegen.

---

### 6.3.3 *Screening op latere leeftijd*

Bij screening op latere leeftijd is de doelstelling het verruimen van handelingsopties voor de te onderzoeken persoon. Vanwege het erfelijke karakter van de aandoeningen is de verkregen kennis echter tevens informatief voor familieleden. Dit gegeven kan ertoe leiden dat de wens om te weten bij de ene persoon op gespannen voet komt te staan met de wens om niet te weten bij een familielid. Dit doet zich bijvoorbeeld voor als iemand wil weten of er in zijn geval sprake is van een risico op een erfelijke vorm van kanker terwijl familieleden die kennis niet door screening wensen te verkrijgen.

---

## 6.4 **Rechtvaardigheid en gelijke toegankelijkheid**

---

### 6.4.1 *Genetische screening in het algemeen*

Wanneer door genetische screening een behandelbare aandoening in een vroeg stadium kan worden opgespoord en het onderzoek weinig belastend is, is het vanuit het oogpunt van gelijke toegankelijkheid van de gezondheidszorg te rechtvaardigen zo'n test aan te bieden in plaats van te wachten op een vraag. Hierdoor kan namelijk worden vermeden dat de test alleen beschikbaar is voor diegenen die al op de hoogte zijn van het bestaan van zo'n testmogelijkheid. Wel zal ook dan moeten worden afgewogen of het aanbod leidt tot een optimale aanwending van de middelen die beschikbaar zijn voor de gezondheidszorg.

Het principe van gelijke toegankelijkheid houdt in dat gelijke gevallen gelijk moeten worden behandeld. Het betekent niet dat iedereen recht heeft op hetzelfde. Het is soms zeer wel te rechtvaardigen het aanbod te beperken tot het deel van de bevolking dat een aantoonbaar verhoogd risico loopt. Per definitie geldt zo'n beperking voor proefbevolkingsonderzoek. In dat geval eist de rechtvaardigheid echter wel dat duidelijk is vastgelegd wat de toelatingscriteria zijn en dat daarbij geen personen ten onrechte worden uitgesloten.

Wanneer het screeningsaanbod gericht is op een deel van de bevolking, moet worden vermeden dat screening leidt tot discriminatie. Een vereiste daarbij is dat er voor de screening binnen de betreffende bevolkingsgroep een voldoende draagvlak is. Ook moet de betekenis van zo'n onderzoek, binnen de bevolking in het algemeen, juist worden gk-ïnterpreteerd. Daarvoor is het nodig dat men over het algemeen weet heeft van het feit dat genetische afwijkingen met verschillende frequenties voorkomen bij onderscheiden bevolkingsgroepen.

Een uitslag van een screeningsonderzoek die duidt op de aanwezigheid van het gezochte kenmerk, kan negatieve invloed hebben op het functioneren in de samenleving.

---

Dit laatste geldt vooral bij sollicitaties en het afsluiten van vrijwillige verzekeringen. Van de aanbieder van een screeningsprogramma mag worden verwacht dat hij mogelijke problemen vooraf onderkent, inventariseert en de betrokkene erover informeert. De samenleving zal ervoor moeten zorgen dat uitslagen van erfelijkheidsonderzoek geen ongerechtvaardigde belemmering vormen bij het afsluiten van algemeen gebruikelijke verzekeringen, het aangaan van een arbeidsovereenkomst of anderszins. Het ontbreken van voldoende zekerheid op dit punt kan een reden zijn het programma niet in uitvoering te nemen.

---

#### 6.4.2 *Prenatale screening*

Het rechtvaardigheidsbeginsel speelt ook een rol bij de in ons land voort durende discussie over de meest geschikte doelgroep voor onderzoek op het Down-syndroom (DS) en andere chromosomale afwijkingen. Dit onderzoek wordt thans routinematig aangeboden aan zwangeren van 36 jaar en ouder vanwege een toenemend risico op deze aandoeningen bij hogere leeftijd. Het diagnostisch onderzoek vindt plaats via een vlokcentest of een vruchtwaterpunctie. Ongeveer 30% van het totaal aantal kinderen met het Down-syndroom wordt zonder screening uit deze groep vrouwen geboren. Het diagnostisch onderzoek kan echter ook plaatsvinden bij zwangeren die, blijkens de uitslag van een voorscreening met de zogenoemde triple test, een risico van dezelfde grootte-orde blijken te hebben als de vrouwen van 36 jaar. Langs deze weg kan de diagnose bij ongeveer 60% van de aangedane zwangerschappen worden gesteld en wordt tevens een aanwijzing verkregen voor mogelijke aanwezigheid van een open neuraalbuisdefect. Dan blijkt dat ethische principes kunnen conflicteren. Naast het principe van rechtvaardigheid komt het principe van niet-schaden naar voren. Bij de triple test zal vijf procent van de gescreende vrouwen worden geconfronteerd met een testuitslag die wijst op een verhoogde kans op een foetus met DS. Slechts bij 1 op de 70 van hen zal vervolgonderzoek uitwijzen dat het kind daadwerkelijk is aangedaan. Doordat een risicoschattende test voor deelnemers vaak moeilijk is te interpreteren, zal de test in een aantal gevallen onnodige angst oproepen. Daarnaast zal de voorscreening, bij onvoldoende voorlichting vooraf, een aantal vrouwen ten onrechte geruststellen. Zelfs bij deelname van alle zwangeren zal 40% van de kinderen met DS niet worden opgespoord.

---

#### 6.4.3 *Screening op latere leeftijd*

Onderzoek in de genetica zal voor steeds meer aandoeningen aan het licht brengen dat daarbij ook erfelijke factoren een rol spelen. De omvang van toekomstige testmogelijkheden is nog onbekend. Industriële belangstelling maakt het waarschijnlijk dat die omvang aanzienlijk zal zijn. Er zal een toename zijn van testmogelijkheden voor later in het

---



leven beginnende, geheel of grotendeels erfelijke aandoeningen. Toepassing daarvan leidt tot vragen over financiering van beschikbaarstelling (Cla94), maar ook tot afweging van nut, mogelijkheden tot keuzen bij voortplanting, zekerheid krijgen over eigen toekomst, mogelijkheden tot therapie of interventie. Onderzoek ten aanzien van de dominant-erfelijke ziekte van Huntington (overigens buiten het kader van screening) heeft bijvoorbeeld al de duidelijke noodzaak tot psychologische ondersteuning aangetoond bij verstrekkende toekomstvoorspellingen.

---

## 6.5 Solidariteit

De commissie wil nog ingaan op enkele condities die in de samenleving vervuld moeten zijn om verantwoord genetische screening te kunnen aanbieden. Om individuele keuzen mogelijk te maken is solidariteit nodig vanuit de samenleving met diegenen die met keuzen worden geconfronteerd. Zelfbeschikkingsrecht vraagt om solidariteit en omgekeerd. Persoonlijke keuzen die in deze belangrijke vraagstukken worden gedaan, moeten worden gerespecteerd door de samenleving.

Voor solidariteit is bij de bevolking kennis over erfelijkheid van belang. Daardoor kan worden bereikt dat men er zich van bewust is dat elk mens mutaties in zijn erfelijkheidsmateriaal draagt en dus erfelijke risicofactoren heeft. In de algemene informatie voor iedereen zal naar voren moeten komen dat de meeste aangeboren aandoeningen onvoorspelbaar zijn. Een groot deel ontstaat door toevallige fouten bij de vorming van de geslachtscellen, door onvoorziene combinaties van erfelijke eigenschappen, en door stoornissen tijdens de zwangerschap of bij de geboorte. De commissie wil er met nadruk op wijzen dat het onmogelijk is dat screening ertoe zou leiden dat alle aangeboren aandoeningen verdwijnen. Dat kan ook niet de doelstelling van dergelijke programma's zijn.

In dit verband is het belangrijk om op te merken dat de solidariteit ten aanzien van kinderen en volwassenen met een aandoening binnen onze samenleving levend moet worden gehouden. De commissie is zeer verontrust vanwege signalen dat de solidariteit thans reeds sterk onder druk staat. Het welbevinden van mensen met een aandoening is immers sterk afhankelijk van de mogelijkheden tot ontplooiing die de samenleving hen biedt, terwijl ook de keuzen die ouders maken ten opzichte van hun nageslacht door de mogelijkheden in de samenleving kunnen worden gestuurd. Mogelijkheden tot opvang, begeleiding en integratie van mensen met een handicap zijn in dit opzicht van belang. Mensen met een aandoening vormen een minderheid in onze samenleving en zijn daardoor afhankelijk van politieke besluiten, een voorkeursbeleid, enzovoort. Het is onder meer een taak van de overheid om de daarvoor benodigde activiteiten te bewaken. Slechts als deze zijn gegarandeerd, hebben ouders die een kind met een ernstige handi-

cap verwachten een werkelijke keuze tussen afbreken of continueren van de zwangerschap.

---

## **6.6 Slotbeschouwing**

Ethische reflectie op de mogelijkheden voor genetische screening leidt tot de conclusie dat grote zorgvuldigheid is vereist bij beslissingen om dergelijke screeningsprogramma's aan te bieden. Naast voordelen in de vorm van toename van de handelingsmogelijkheden kleven aan dergelijke programma's vrijwel altijd ook nadelen. Het blijkt zeer wenselijk te zijn dat bij elk programma, voordat het wordt aangeboden, via goed opgezet proefonderzoek en onafhankelijke toetsing wordt vastgesteld dat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen. Overigens zijn er gezien vanuit de ethiek, diverse voorwaarden waaraan genetische-screeningsprogramma's moeten voldoen.

## Juridische aspecten

---

### 7.1 Inleiding

In dit hoofdstuk beziet de commissie de plaats van genetische screening in het recht. Evenals de ethiek kent het recht algemene uitgangspunten die een rol spelen bij genetische screening, onder meer in de vorm van rechtsbeginselen en grondrechten. Daarnaast maakt genetische screening deel uit van de gezondheidszorg, een terrein waarop velerlei rechtsnormen bestaan die ook op het medisch handelen in het kader van screening van toepassing zijn. Ten slotte is specifieke wetgeving tot stand gekomen voor bevolkingsonderzoek. Over algemene uitgangspunten, beginselen en normen valt ook vanuit juridisch perspectief het een en ander te zeggen. In het recht hebben zij vaak een eigen betekenis (Gev89). Omdat daaraan in een eerder advies al ruime aandacht is besteed, richt de commissie zich nu vooral op die onderdelen van het recht, die in regelgeving zijn neergelegd.

Bij de algemene uitgangspunten moet men denken aan het beginsel van zelfbeschikking, het gelijkheidsbeginsel en sociale en individuele grondrechten. Deze laatste zijn neergelegd in internationale verdragen en in de Grondwet. Zo is het recht op gezondheidszorg in artikel 22 van de Grondwet als volgt vertaald: “de overheid treft maatregelen ter bevordering van de volksgezondheid”. Daartoe behoort - naast het scheppen van gelijke toegangsmogelijkheden tot de zorg - vanzelfsprekend ook de plicht van de overheid zich in te spannen voor preventie, bijvoorbeeld door bepaalde vormen van screening te entameren of te bevorderen (Com92; Com94).

---

Scheppen sociale grondrechten verplichtingen voor de overheid, individuele grondrechten beogen bescherming van het eigen vrijheidsgebied tegenover overheid en samenleving. Het zelfbeschikkingsbeginsel is terug te vinden in de artikelen 10 en 11 van de Grondwet. Deze formuleren het recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer en van de lichamelijke integriteit. Rechtsbeginselen en grondrechten hebben niet alleen een zelfstandige betekenis, maar geven ook impulsen aan de ontwikkeling van concrete en specifieke rechtsregels via wetgeving en rechtspraak. Voorbeelden van dit soort regelgeving zijn de Wet persoonsregistraties (WPR), de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Wet bevolkingsonderzoek (WBO). Vooral de laatstgenoemde wet is belangrijk voor dit advies.

Voor genetische screening is vervolgens het algemene juridische kader voor medisch handelen van belang, zoals dat voor de gezondheidszorg als geheel geldt. Hierbij valt te denken aan regelgeving inzake planning en financiering van gezondheidsvoorzieningen, aan overheidstoezicht, (voorgenomen) kwaliteitswetgeving, wetgeving met betrekking tot de bevoegdheid en bekwaamheid van degenen die medische handelingen verrichten, en aan civiel- en tuchtrechtelijke aansprakelijkheid van hulpverleners. Voorbeelden van dergelijke regelgeving zijn de Wet ziekenhuisvoorzieningen (WZV), de Wet beroepen individuele gezondheidszorg (BIG), het voorstel van Kwaliteitswet zorginstellingen, en de al genoemde WGBO. Dit algemene juridische kader blijft hier verder onbesproken.

Een derde rechtsgebied dat in beeld komt bij genetische screening is dat van (de toegang tot) arbeid en verzekeringen. De commissie heeft ervoor gekozen om deze problematiek - inclusief de juridische aspecten - te behandelen in het hoofdstuk over de maatschappelijke aspecten.

De rechtsbeginselen en grondrechten, het algemene juridische kader voor het medisch handelen en de meer specifieke regelgeving in aanmerking genomen, is vanuit het recht bijzondere aandacht gewettigd voor drie aspecten van genetische screening: de toetsing van screeningsprogramma's, de rechtspositie van de (aspirant) deelnemers, en de samenloop van screening en wetenschappelijk onderzoek. Op deze drie aandachtspunten gaat de commissie nu in.

---

## **7.2 Toetsing van voorgenomen screeningsprogramma's**

---

### *7.2.1 Reikwijdte van de wet*

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vereist voor de uitvoering van bepaalde screeningsprogramma's goedkeuring door de centrale overheid. De minister verleent de vergunning, gehoord de Gezondheidsraad. De wetgever heeft daarbij bevolkingsonderzoek op het oog dat potentieel riskant is, in psychische of in fysieke zin. Vergunnings-

---

plichtig bevolkingsonderzoek kan worden onderworpen aan bij AMvB te stellen regels. Aan niet-vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek stelt de wet geen specifieke eisen. Op dergelijk onderzoek zijn de algemene rechtsnormen en de algemene regels voor het medisch handelen van toepassing.

Voor de vraag of genetische screening onderworpen is aan de wettelijke vergunningsplicht, moet de werkingssfeer van de WBO worden bezien. Twee vragen zijn van belang: is genetische screening bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO? en zo ja: wanneer is dan een vergunning nodig? Onderzoek dat niet als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO wordt gezien, zal niet vergunningsplichtig kunnen zijn.

De wet hanteert een ruime definitie van bevolkingsonderzoek, namelijk ‘geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren’. Kernbegrip is de term ‘aanbod’. Ter toelichting gaf de regering aan dat wordt bedoeld op onderzoek op initiatief van een arts of medische instelling onder personen die in beginsel geen klachten hebben. Als voorbeelden werden genoemd neonatale screening (fenyketonurie en congenitale hypothyreoïdie) en prenatale screening, bijvoorbeeld op neuraalbuisdefecten en Down-syndroom. Diagnostiek op indicatie valt volgens deze toelichting niet onder de definitie. De regering noemde als voorbeeld de individuele hulp verleend door klinisch-genetische centra.

De commissie definieert genetische screening (zie 1.2) als onderzoek bij mensen ter systematische vroege opsporing of uitsluiting van een erfelijke ziekte, de aanleg daarvoor of dragerschap van een aanleg die bij het nageslacht tot een erfelijke ziekte kan leiden, ongeacht het type onderzoek waarmee dit wordt vastgesteld. Van ‘systematisch’ is volgens de commissie sprake als in principe alle leden van de doelgroep die in aanmerking komen ook werkelijk worden uitgenodigd of van de mogelijkheid op de hoogte worden gesteld. Onder ‘vroege opsporing’ verstaat de commissie onderzoek bij mensen die zelf (nog) geen aanleiding hebben om vanwege klachten, symptomen of ongerustheid geneeskundige hulp te zoeken.

De commissie constateert dat de definitie van bevolkingsonderzoek in de wet niet heel scherp is omdat het kernbegrip ‘aanbod’ onvoldoende onderscheidend is. Ook de toelichting van de regering neemt niet alle vragen weg. Niettemin concludeert de commissie dat genetische screening zoals gedefinieerd in dit advies onder de werkingssfeer van de WBO valt. Dat is onmiskenbaar de bedoeling van de wetgever geweest. Ressteert de vraag of het in de klinisch-genetische centra gebruikelijke familie-onderzoek - dat de commissie tot haar werkterrein heeft gerekend - dan eveneens onder de WBO valt. Erfelijkheidsdiagnostiek bij verwanten (familie-onderzoek) wordt ofwel uitgevoerd omdat dat nodig is voor de (gevraagde) diagnostiek bij de adviesvrager, ofwel naar aan-

leiding van de gestelde diagnose vanwege het belang dat verwanten op hun beurt kunnen hebben bij erfelijkheidsdiagnostiek. Familie-onderzoek op initiatief van de arts bij personen die geen klachten hebben, valt in beginsel, gezien de systematiek van de WBO, onder de werking van de wet. Toch heeft de wetgever familie-onderzoek zoals dat momenteel plaatsvindt in de klinisch-genetische centra, buiten de WBO willen laten. De commissie volgt de wetgever in deze, al kan men hier verschillend over denken. Het is immers de vraag welk gewicht men moet toekennen aan de organisatievorm, de aanleiding tot het aanbod, de omvang van de te onderzoeken familie, de hoogte van het verwachte risico en de bekendheid daarmee bij te benaderen verwanten. Er zal een grijs gebied zijn, waarin men van geval tot geval moet beoordelen of het familie-onderzoek in kwestie ook bevolkingsonderzoek is in de zin van de WBO.

Volgens de WBO is een vergunning vereist voor bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. De genetische screening waarop dit advies betrekking heeft, zal vergunningsplichtig zijn als een erfelijke vorm van kanker wordt opgespoord en als gezocht wordt naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. De wetgever beschouwt het afbreken van zwangerschap niet als behandeling of preventie. De commissie leidt uit deze formulering af dat prenatale screening op Down-syndroom (ongeacht de methode) dus vergunningsplichtig zou zijn. De regering heeft echter de prenatale screening bij zwangeren van 36 jaar en ouder niet onder de WBO willen brengen. De positie ten opzichte van de triple test is niet geheel duidelijk. De commissie acht de regeringsopvatting over de 'klassieke' screening op Down-syndroom van zwangeren van 36 jaar en ouder, in het licht van de WBO niet consistent. Hier wrekt zich het gebrek aan onderscheidende kracht van het begrip 'aanbod': vat men dit begrip eng op, dan is het regeringsstandpunt begrijpelijk (KEMO92). Vat men het ruimer op, zoals de commissie doet, dan valt deze screening wel onder de WBO. In die visie behoort, gezien de aard van de screening en de bedoeling van de wet, naar het oordeel van de commissie niet alleen de risicoschattende triple test binnen de WBO te vallen, maar ook de gebruikelijke screening van zwangeren van 36 jaar en ouder. Bij ontstentenis van behandelingsmogelijkheden (in de ogen van de wetgever) zou er dan tevens een vergunningsplicht zijn. Overigens merkt de commissie op dat zij het afbreken van de zwangerschap ook als een onder omstandigheden relevante handelingsoptie beschouwt.

De minister kan voorts bevolkingsonderzoek als vergunningsplichtig aanwijzen als het belang van de volksgezondheid een onverwijlde voorziening vordert vanwege de aard van de toe te passen onderzoeksmethode of van de op te sporen ziekte of risico-indicator. Deze mogelijkheid - een spoedbeslissing vanwege gewijzigde kennis omtrent aspecten van het onderzoek - blijft hier verder buiten beschouwing.

---

## 7.2.2 Voorwaarden voor een vergunning

Wanneer wordt een vergunning geweigerd? Als het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is, als het onderzoek niet in overeenstemming is met de wettelijke regels voor medisch handelen, of als het te verwachten nut niet opweegt tegen de risico's daarvan voor de te onderzoeken personen. Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, zijn de normen nog aangescherpt: een vergunning wordt slechts verleend indien bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, lid 3). Met deze aanscherping heeft de wetgever een extra afweging willen inbouwen. De voorwaarde komt neer op een 'nee, tenzij' en ligt dicht tegen een verbod aan. De regering erkende echter dat behandeling en preventie niet de enige voordelen zijn die een bevolkingsonderzoek zou kunnen bieden. Ondanks onbehandelbaarheid kan vroege opsporing soms aanmerkelijke psychosociale voordelen hebben, aldus de regering. Met de wetgever is de commissie van mening dat bij genetische screening op onbehandelbare aandoeningen grote terughoudendheid is geboden, zeker wanneer zo'n aandoening zich pas later in het leven openbaart. Een probleem ontstaat echter als de screening is gericht op beslissingen over eventueel nageslacht, zoals bij prenataal onderzoek en preconceptioneel onderzoek op dragerschap voor recessief overdraagbare aandoeningen. Deze vormen van screening zijn bij uitstek gericht op ernstige onbehandelbare aandoeningen. Een verbod bij voorbaat op dergelijke vormen van screening (artikel 7, lid 3 kan zo worden uitgelegd dat het daarop neerkomt), acht de commissie niet goed te verdedigen gelet op de doelstelling van de WBO: bescherming van mensen die in bevolkingsonderzoek worden betrokken. Zij bepleit dan ook een toepassing van de wet die voor dergelijke screening, zij het na grondige toetsing op grond van artikel 7, lid 1, in beginsel ruimte laat.

Genetische-screeningsprogramma's naar erfelijke vormen van kanker zullen door de vergunninggever, gehoord de Gezondheidsraad, worden getoetst op de drie hoofdcriteria: wetenschappelijke deugdelijkheid, overeenstemming met de wettelijke regels voor medisch handelen, en een gunstige uitkomst van de afweging tussen nut en risico's.

Er zullen genetische-screeningsprogramma's zijn waarvoor de vergunningsplicht niet geldt. Een voorbeeld is de screening van pasgeborenen op fenyلكetonurie. Daarnaast zullen er genetische-screeningsprogramma's zijn waarvan op dit moment niet zeker is of de vergunningsplicht geldt. Een voorbeeld is de screening op familiale hypercholesterolemie. Om de gevolgen van deze ernstige ziekte te voorkómen, worden bij een ongunstige uitslag van het onderzoek adviezen gegeven over voedings- en leefgewoonten die voor de gezondheid nuttig zijn, alsmede (soms) over medicatie. Betekent dit dat preventie of behandeling mogelijk is, in de zin van de WBO? Ook op dit punt is de werkingssfeer van de wet enigszins diffuus. Het probleem krijgt een extra dimensie

---

doordat de WBO zijn betekenis verliest als de vergunningsplicht op een bepaald bevolkingsonderzoek niet van toepassing is. Dit brengt de commissie op de gedachte dat er voor genetische screening die buiten de WBO valt nadere voorwaarden zouden moeten gelden. De implicaties van bevolkingsonderzoek in het algemeen - en genetische screening in het bijzonder - nopen volgens de commissie tot het inbouwen van enig beoordelingsmoment voordat tot uitvoering wordt besloten. De commissie meent dat enigerlei - onafhankelijke - toetsing van voorgenomen genetische-screeningsprogramma's als standaard aan te bevelen is. De criteria die de commissie in dit advies formuleert kunnen bij zo'n toetsing worden gehanteerd. De vraag is in hoeverre zo'n toetsing moet worden geformaliseerd. Het is nadrukkelijk in eerste instantie een taak voor de beroepsgroep om nieuwe methoden te beoordelen en de vereiste gegevens te verzamelen. Een wettelijke verplichting acht de commissie niet nodig. Wel dient deskundigheid en onafhankelijkheid te zijn gewaarborgd. De commissie acht - behalve voldoende waakzaamheid van de financiers - beoordeling door een landelijke commissie aan te bevelen.

Bij AMvB kunnen aan vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek nadere voorwaarden en regels worden gesteld. Zo kan de bescherming van de te onderzoeken personen tegen de risico's van het onderzoek nader worden geregeld. Voor onderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de geneeskunst is, worden bij AMvB regels gesteld voor de wijze waarop toestemming wordt gegeven en betrokkenen worden ingelicht over het doel, de aard en de gevolgen van het onderzoek en de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de te onderzoeken personen. Op deze laatste voorwaarden gaat de commissie in paragraaf 7.4 nader in.

---

### **7.3 De rechtspositie van de (aspirant-)deelnemers**

Uit de grondrechten op bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de lichamelijke integriteit, (voorgestelde) wetgeving en jurisprudentie volgt een aantal rechtsnormen betreffende de positie van deelnemers aan bevolkingsonderzoek, waaronder genetische screening. Een belangrijke regel in dit verband is dat bij bevolkingsonderzoek niet mag worden uitgegaan van veronderstellingen die in de curatieve geneeskunde gangbaar zijn, zoals toestemming voor niet-ingrijpende handelingen. Het gaat hier niet om weegfactoren waaraan voorgenomen onderzoek moet worden getoetst maar om normen die randvoorwaarden scheppen waaraan uit te voeren screening altijd moet voldoen. Wel moet in verband met de besluitvorming over het wel of niet starten van een bepaald programma, zo meent de commissie, tevoren duidelijkheid bestaan over de wijze waarop aan de randvoorwaarden zal worden voldaan. Het onderzoeksprotocol biedt de mogelijkheid om hierover uitsluitel te geven.

De Gezondheidsraad besteedde in het advies 'Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij' (GR89) uitvoerig aandacht aan de positie van degene die erfelijkheidsdiagnos-

---



tiek ondergaat, ook als dat plaatsvindt in het kader van genetische screening. De commissie onderschrijft de conclusies en aanbevelingen van dat advies. Voor de duidelijkheid laat zij hier de belangrijkste punten nog eens de revue passeren, toegespitst op genetische screening.

Het informed consent van de deelnemer is van cruciaal belang. Deelname aan het onderzoek moet geheel vrijwillig zijn, hetgeen betekent dat er geen directe of indirecte dwang mag worden uitgeoefend. Voor een werkelijk informed consent is de vooraf te geven informatie belangrijk. De commissie meent dat aspirant-deelnemers zo volledig mogelijk moeten worden geïnformeerd over alle aspecten die voor hen persoonlijk van belang zijn. Daarbij heeft zij niet alleen de medische aspecten - het doel, de aard, de risico's en de gevolgen - op het oog, maar ook de maatschappelijke, zoals mogelijke toegangsproblemen bij arbeid en verzekering en mogelijke stigmatisering door de omgeving.

De deelnemer heeft recht op de uitslag van het onderzoek, maar heeft ook het recht de uitslag (deels) niet te vernemen. Vooral kennis over toekomstige aandoeningen kan bedreigend zijn en kan invloed hebben op het aangaan van relaties, het verkrijgen van werk of de acceptatie voor een verzekering. Vanwege het recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer kan van een plicht om informatie te ontvangen in het algemeen geen sprake zijn. De hulpverlener zal de wens van de deelnemer moeten respecteren. Het recht op niet-weten is als volgt neergelegd in de WGBO; "Indien de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, blijft het verstrekken daarvan achterwege, behoudens voor zover het belang dat de patiënt daarbij heeft niet opweegt tegen het nadeel dat daaruit voor hemzelf of anderen kan voortvloeien". Bij iemand die vrijwillig instemt met deelname aan genetische screening zal de wens om na afloop bepaalde informatie niet te ontvangen zich waarschijnlijk toespitsen op bijkomende bevindingen of niet-verwachte ontdekkingen. Het is nodig de deelnemer vooraf op de mogelijkheid van bijkomende bevindingen te wijzen en hem te vragen of hij hierover wil worden geïnformeerd. De hulpverlener kan in bijzondere situaties - na de in de wet bedoelde afweging - besluiten bepaalde informatie toch te geven.

Gegevens die in het kader van de screening worden verzameld, vallen onder de geheimhoudingsplicht en, voor zover van een systematisch toegankelijke registratie sprake is (dit zal al gauw het geval zijn) ook onder de WPR. Ten aanzien van het gebruik van gegevens voor andere doelen dan het bevolkingsonderzoek in kwestie mogen geen veronderstellingen worden gemaakt. Toestemming daarvoor mag niet worden aangenomen. De geheimhouding kan bij familie-onderzoek tot complexe vragen leiden. De commissie verwijst hiervoor naar het eerdere advies van de Gezondheidsraad (GR89). Ook met in het kader van genetische screening afgenomen lichaamsmateriaal dient zorgvuldig te worden omgegaan. In voornoemd advies (GR89) zijn waarborgen geformuleerd voor de opslag en het gebruik van celmateriaal en is de positie van de 'donor' beschreven. Voorts verwijst de commissie naar het advies 'Naar goed gebruik; lichaamsmateri-

aal in de gezondheidszorg' (GR94a), waarin een voorstel is opgenomen voor de normering van het gebruik van lichaamsmateriaal voor een ander dan het oorspronkelijke doel. De commissie onderschrijft de beide adviezen op dit punt.

De positie van wilsonbekwamen verdient bijzondere aandacht. Jonge minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen kunnen niet zelf over deelname beslissen. Ook kunnen jonge kinderen geen gebruik maken van hun recht om niet te weten. De vraag is in hoeverre wettelijke vertegenwoordigers vervangende toestemming kunnen geven. Als het onderzoek uitsluitend in het belang van de betrokken wilsonbekwame zelf plaatsvindt, is vervangende toestemming goed te rechtvaardigen. Wel dient te worden overwogen of het tijdstip van screening bij kinderen niet kan worden uitgesteld tot een leeftijd waarop zij zelf (mede) kunnen toestemmen. In de WGBO is die grens gesteld op 12 jaar (samen met de ouders beslissen) of 16 jaar (zelf beslissen). Genetische screening kan ook *mede* ten behoeve van de te onderzoeken persoon plaatsvinden, bijvoorbeeld bij een proefonderzoek of bij een programma dat tevens wetenschappelijk onderzoek is. In zulke situaties dient naar het oordeel van de commissie vooraf te worden beoordeeld in hoeverre deelname van wilsonbekwamen zinvol en noodzakelijk is. Is dat het geval, dan is vervangende toestemming in de regel aanvaardbaar. Op de samenloop van screening en wetenschappelijk onderzoek gaat de commissie nu nader in.

---

#### **7.4 Samenloop van genetische screening en wetenschappelijk onderzoek**

Een screeningsprogramma kan het karakter hebben van mensgebonden wetenschappelijk onderzoek. Dit is bijvoorbeeld zo als deelnemers tijdens de screening mede met het oog op wetenschappelijke kennisvermeerdering worden onderzocht, als extra onderzoek of diagnostiek plaatsvindt, of als deelnemers worden onderworpen aan bepaalde extra handelingen, procedures of gedragsregels. Deze interventies kunnen gericht zijn op het uittesten van te gebruiken methode(n) zoals de diagnostiek of het voorlichtingsmateriaal, op kleine dan wel op grotere schaal. In zo'n geval is de screening tevens te beschouwen als een medisch experiment, hetgeen juridische consequenties heeft. Een andere situatie waarin van samenloop sprake is, doet zich voor als ten behoeve van de screening verzamelde gegevens of verkregen lichaamsmateriaal tevens voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. Op beide situaties gaat de commissie in.

Als de screening tegelijk een medisch experiment is, kunnen wederom twee situaties worden onderscheiden. Allereerst screening die niet vergunningsplichtig is op grond van de WBO. Op zo'n programma zal de Wet medische experimenten met mensen (WME), wanneer deze van kracht is geworden, van toepassing zijn. Deze wet, die momenteel in parlementaire behandeling is, bevat naast inhoudelijke voorwaarden waaraan experimenten moeten voldoen, de voorwaarde van een positief advies vooraf van een erkende medisch-ethische commissie.

---

Vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek dat tevens een medisch experiment is, zou theoretisch twee maal moeten worden getoetst: zowel bij de vergunningverlening als bij de beoordeling van het experiment. Om zo'n dubbele toetsing te voorkómen, bepaalt de WBO dat toetsing op grond van de WME achterwege blijft. De WBO bepaalt dat de vergunning kan worden geweigerd "indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert". Dit betekent dat het belang van het wetenschappelijke onderdeel een beoordelingspunt is en dus bij de vergunningaanvraag afdoende moet zijn geadstrueerd. Bovendien zullen bij AMvB regels worden gesteld over de wijze waarop in zo'n gecombineerd screeningsprogramma toestemming wordt gegeven en hoe en waarover de betrokkenen worden ingelicht, voorafgaand aan het geven van toestemming. De AMvB die hier wordt bedoeld, is in voorbereiding en zal voorwaarden voor informatie en toestemming bevatten die overeenstemmen met die van het voorstel WME. Wat betreft de informatie en toestemming is, zo meent de commissie, uitdrukkelijk aandacht nodig voor de wetenschappelijk doelstelling. Voor de deelnemers moet duidelijk zijn dat de screening tegelijk een ander doel dient en welke gevolgen dit eventueel voor hen persoonlijk heeft. Voor zover de aard en de duur van het wetenschappelijke onderdeel verschillen van het screeningsonderdeel zullen ook hierover aan de deelnemers bijtijds mededelingen moeten worden gedaan. De vrijwilligheid van deelname geldt immers evenzeer voor het experiment. In gelijke zin adviseerde een commissie van de Gezondheidsraad onlangs (GR94b).

Het gebruiken van screeningsgegevens of van in dat kader verzameld celmateriaal voor andere doeleinden kwam in de vorige paragraaf al kort ter sprake. De commissie is zich ervan bewust dat met dergelijk 'nader' gebruik van materiaal nuttige toepassingen mogelijk zijn. Zij merkt hier nog eens op dat degenen die over het materiaal beschikken (de onderzoekers) niet van veronderstelde toestemming mogen uitgaan. De toestemming van de deelnemers was immers gericht op de screening. Het vertrouwen dat het gebruik van gegevens en celmateriaal daartoe beperkt blijft mag niet worden geschonden. Een automatische koppeling (toestemming screening niet mogelijk zonder toestemming nader gebruik) acht de commissie niet geoorloofd. In navolging van het advies 'Naar goed gebruik' (GR94a) pleit de commissie voor tijdig overleg met de deelnemers over eventueel nader gebruik van hun materiaal voor wetenschappelijk onderzoek. Betreft het niet tot de persoon herleidbare gegevens dan is nader gebruik na afloop van de screening toegestaan. Nader gebruik van niet-herleidbaar celmateriaal is toegestaan als de betrokkene daartegen - na algemene voorlichting - geen bezwaar heeft gemaakt. Voor nader gebruik van herleidbare gegevens of herleidbaar lichaamsmateriaal is toestemming nodig, terwijl de kans op latere nieuwe bevindingen tevens noopt tot het maken van tijdige afspraken over het geven van informatie daarover in de toekomst.

## Overige maatschappelijke aspecten

---

### 8.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie nog een aantal aspecten die in ogenschouw moeten worden genomen bij het beoordelen van de gevolgen van een programma voor genetische screening. Zij wil op deze plaats nogmaals benadrukken dat de primaire toets voor de toelaatbaarheid van een genetisch screeningsprogramma is of het programma bijdraagt aan het individueel welzijn van de deelnemer en hem of haar in staat stelt om goed geïnformeerd een vrije keus te maken uit handelingsopties.

---

### 8.2 Populatie-genetica

Populatie-genetica richt zich op het bestuderen van de wijze waarop mutaties in het erfelijk materiaal zich binnen de bevolking of delen daarvan (waaronder verschillende rassen en geografisch geïsoleerde bevolkingsgroepen) verspreiden en wat daarvan mogelijke oorzaken en gevolgen zijn. Het gaat bij de populatie-genetica dus niet primair om de ziektelast onder de bevolking, maar om de frequentie van genmutaties bij het nageslacht. Omdat een genetisch-screeningsprogramma potentieel invloed heeft op die frequentie, is het zinvol zich tevoren een beeld te vormen van de gevolgen die uitvoering van het programma hierop kan hebben voor komende generaties.

Het eenvoudigst is de situatie bij prenatale screening op een aandoening die berust op nieuwe mutaties en waarbij de betrokken patiënten zich niet voortplanten. Trisomie 21, de meest voorkomende vorm van het Down-syndroom, voldoet vrijwel geheel aan

---

deze criteria. In de meeste gevallen is er sprake van een nieuwe mutatie. De aandoening zal bij toekomstige generaties prenataal niet vaker of minder vaak gaan optreden als gevolg van de screening. Mutaties blijven optreden en het selectief afbreken van de zwangerschap heeft op niveau van de populatie geen effect. Het feit dat patiënten met deze aandoening meestal geen kinderen krijgen, houdt mede verband met ontmoediging door de omgeving op grond van maatschappelijke opvattingen.

Complexer ligt het bij een aandoening als taaislijmziekte (CF). Hier spelen nieuwe mutaties nauwelijks een rol. De aanwezige mutaties zijn lang geleden ontstaan en worden van ouder op kind doorgegeven. Tot voor kort kwam vrijwel geen patiënt met taaislijmziekte tot voortplanting omdat hij of zij de reproductieve leeftijd niet bereikte. Daar is de laatste jaren verandering in gekomen. Op zichzelf leidt deelname aan de voortplanting tot een geringe relatieve toename in de genfrequentie. Deze toename is gering omdat de patiënten ten opzichte van de dragers veruit in de minderheid zijn (in ons land 120 maal minder frequent). Screening op dragerschap zou dit kleine effect teniet kunnen doen als hierdoor minder CF-patiënten worden geboren. Bij het waarderen van de gevolgen van al of niet screenen is het complicerend dat niet bekend is waarop de relatief hoge dragerfrequentie van CF berust. Er wordt wel gespeculeerd dat die hoge frequentie het gevolg is van een hogere weerstand van dragers van mutaties in het CF-gen tegen bepaalde ziekten. Als dit zo is, doet zich een aantal vragen voor: Geldt het selectieve voordeel voor de drager ook heden nog? Is, afgezien van deelname aan de voortplanting door CF-patiënten, de genfrequentie stijgende, dalende of stabiel? En welke van deze situaties is het meest wenselijk: een toename van de genfrequentie zodat meer mensen een betere weerstand tegen sommige ziekten hebben maar ook meer mensen met CF worden geboren, of een afname van de genfrequentie zodat minder patiënten met CF worden geboren maar ook minder mensen een betere weerstand hebben? Deze vraag is bij de huidige stand van de kennis niet te beantwoorden.

Veronderstelt men dat als gevolg van dragerschapsscreening het aantal CF-patiënten drastisch vermindert, dan is op het punt van nakomelingschap van CF-patiënten sprake van een terugkeer tot de situatie waarin patiënten met CF de reproductieve leeftijd niet bereikten. Er zou wel enig verschil kunnen ontstaan met vroeger wanneer ouders die beide drager zijn van een mutatie in het CF-gen, na prenatale diagnostiek en afbreking van de zwangerschap zouden besluiten tot een nieuwe zwangerschap. Tweederde van de kinderen zonder manifeste CF is drager van het gemuteerde gen. Het effect dat een dergelijk gedrag zou hebben op de totale frequentie waarmee de mutatie in de bevolking voorkomt zal echter zeer gering zijn.

De situatie zou echter drastisch kunnen veranderen als dragerschap voor CF tot maatschappelijke bevoordeling of benadeling van de drager zou leiden, hetzij prenataal, hetzij postnataal. Gezien de onbekende gevolgen hiervan voor de 'gezondheid van de

mensheid' moet ook op populatie-genetische gronden in beginsel worden gewaakt voor selectie op (niet)-dragerschap.

De derde situatie waarvoor de commissie de mogelijke populatie-genetische gevolgen van screening wil aangeven betreft Duchenne-spierdystrofie. Bij een derde van deze patiënten is er sprake van een nieuwe mutatie. Deze ziekte kent een progressief verloop waarbij de patiënten rond het twintigste levensjaar overlijden. Reden voor screening zou onder meer kunnen zijn het vaststellen van dragerschap bij vrouwelijke familieleden van de moeder van de patiënt. Omdat de betrokken patiënten ook zonder screening niet deelnemen aan het reproductieproces zijn er geen populatie-genetische gevolgen te verwachten van deze vorm van screening. Nieuwe mutaties zullen blijven ontstaan. Een gedeeltelijke verlaging van de frequentie waarmee de mutatie in de bevolking voorkomt, zou kunnen optreden wanneer men bij prenatale screening ook zou besluiten tot afbreking van de zwangerschap als de foetus een vrouwelijke draagster van de mutatie is.

Uit het bovenstaande is duidelijk dat maatschappelijke opvattingen en daaruit voortvloeiend gedrag grotere populatie-genetische consequenties kunnen hebben dan genetische screening op zichzelf. Dit neemt natuurlijk niet weg dat het effect van genetische screening op ziektebelasting onder de bevolking wel groot kan zijn.

---

### **8.3 Kosten, effecten en risico's van genetische screening**

Programma's voor genetische screening moeten, naar de mening van de commissie, op aanvaardbaarheid worden beoordeeld door een landelijke commissie (7.2). Als sluitstuk van die beoordeling moet worden nagegaan of het vanuit het oogpunt van rechtvaardige verdeling verantwoord is om overheidsmiddelen die voor de gezondheidszorg zijn bestemd, beschikbaar te stellen voor de uitvoering van het programma.

Om de omvang van de benodigde middelen te bepalen is inzicht nodig in de aan het programma verbonden kosten en in de mogelijke besparingen. Tot de kosten wil de commissie in elk geval de uitgaven rekenen die rechtstreeks samenhangen met de uitvoering van de feitelijke screening (voorlichting, organisatie, uitvoering, evaluatie) en ook de kosten die voortvloeien uit de vervolgcacties na de uitslag (counseling, behandeling). Er kunnen ook besparingen (negatieve kosten) uit het screeningsprogramma voortvloeien. Tot de mogelijke besparingen rekent de commissie de verlaging van de directe uitgaven aan zorgkosten voor de betreffende gehandicapten (verlaging van het aantal personen of verlaging van de zorgkosten per vroegtijdig ontdekte persoon) ten gevolge van de vroegtijdige diagnose. Overigens zullen kosten-aspecten bij besluitvorming over genetische screening slechts een beperkte rol kunnen en mogen spelen. Nooit mag ook maar de indruk worden gewekt dat besparing op de kosten die samenhangen

---

met aandoeningen een hoofdrol speelt bij de beoordeling van de toelaatbaarheid van een programma.

Dit laatste aspect zou op zijn beurt gemakkelijk kunnen leiden tot maatschappelijke druk om aan screeningsprogramma's deel te nemen en de economisch meest voordelige handelingsoptie te kiezen. Een dergelijke druk moet krachtig worden tegengegaan. Er kan niet voldoende worden benadrukt dat genetische screening tot doel heeft mensen met aanleg voor aandoeningen, waarbij erfelijke factoren in belangrijke mate het ontstaan van de aandoening bij henzelf of hun nageslacht mede bepalen, in staat te stellen zich te onttrekken aan het noodlot en goed geïnformeerd via een vrije beslissing tot een voor hen zinvolle handelingsoptie te komen.

Als de kosten globaal zijn aangeduid, zal uit een relatering van die kosten aan de effecten moeten blijken of uitvoering van het screeningsprogramma verantwoord is vanuit het oogpunt van rechtvaardige verdeling van de middelen die voor gezondheidszorg beschikbaar zijn.

---

## 8.4 Arbeid en verzekering

In het advies "Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij" is een commissie van de Gezondheidsraad uitgebreid ingegaan op de problematiek bij arbeid en particuliere verzekeringen die samenhangt met erfelijkheidsdiagnostiek (GR89). Deze spitst zich toe op twee situaties.

Het gaat allereerst om de toelaatbaarheid van erfelijkheidsdiagnostiek in dat kader. De Gezondheidsraad wees genetisch onderzoek op initiatief van de werkgever of verzekeraar af bij respectievelijk de toegang tot arbeid en verzekering. De kans bestaat dat deze gedragslijn binnen enkele jaren voor alle Europese landen zal gelden (Mar94). In lijn daarmee werd door de verzekeraars besloten tot een moratorium dat echter in 1995 ten einde loopt.

Monitorend onderzoek van werknemers achtte de Raad alleen toelaatbaar op vrijwillige basis en als het zou gaan om bijzondere situaties ter bescherming van een aantoonbaar gezondheidsbelang van de betrokken werknemer of derden. De Raad bepleitte terughoudendheid in het gebruik van chromosoom- en DNA-onderzoek bij de monitoring gezien de tekortkomingen van de huidige tests, het ontbreken van voldoende zicht op gevolgen voor de werknemer en het gevaar van misbruik van de testuitslagen. Zij adviseerde tot herziening van het advies "Mutageniteit van chemische stoffen" (GR81). Aan de in 1989 gegeven argumentatie valt niets toe te voegen of af te dingen vanuit nieuwe informatie of de huidige stand van de wetenschap.

De andere situatie betreft de mededelingsplicht van gegevens die via genetisch onderzoek, waaronder screening, bekend zijn geworden bij de aanvraag voor levens- en individuele arbeidsongeschiktheids- en pensioenverzekeringen. De Raad pleitte voor een

bepanking van die plicht. Het genoemde tijdelijke moratorium van de verzekeraars bevat de regeling dat aspirant-verzekerden de resultaten van eerder erfelijkheidsonderzoek niet hoeven mede te delen als het te verzekeren bedrag lager is dan f 200 000. Een recent initiatief-wetsvoorstel (Koh94) kan worden gezien als een poging om deze problematiek wettelijk te regelen.

In het hierna volgende gaat de commissie kort in op enkele recente gegevens die de noodzaak van wetgeving onderstrepen, zowel op het terrein van arbeid als op dat van verzekeringen.

De commissie constateert dat in rapporten uit andere landen met instemming wordt verwezen naar het in ons land bereikte tijdelijke moratorium van de verzekeraars ten aanzien van het afzien van erfelijkheidsdiagnostiek als voorwaarde voor acceptatie en een beperking van de mededelingsplicht van gegevens uit erfelijkheidsonderzoek in het verleden (Can92, Ins93, Nuf93). Het vrijblijvende karakter en de tijdelijkheid van het moratorium nopen haar echter tot een kritische opmerking.

Bij keuringen in verband met toelating tot de arbeid wordt over het algemeen niet gevraagd naar gegevens die verband houden met de erfelijke constitutie. Er is echter geen garantie dat men nooit naar dergelijke gegevens vraagt (Lou93). Het komt voor dat mensen die erfelijkheidsonderzoek ondergaan, aandringen op het geven van een spoedige uitslag omdat die uitslag voor hen van belang zou zijn in verband met het verkrijgen van een nieuwe baan (Nie94). Deze ontwikkeling maakt duidelijk dat zelfregulering niet heeft geleid tot een situatie waarin keurlingen hun positie voldoende gewaarborgd weten.

De commissie heeft kennis genomen van het regeringsstandpunt over voorspellend medisch onderzoek (Sim94). Daarin wordt in relatie tot aanstellingskeuringen aangegeven dat de optie van wetgeving in combinatie met zelfregulering (geconditioneerde zelfregulering) voor de regering bespreekbaar is. Voor keuringen in relatie tot levensverzekeringen en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen acht de regering het huidige moratorium effectief. Dit oordeel is gegeven ondanks de constatering dat een verzekering niet tot stand zal komen als bij een bloedverwant de ziekte van Huntington of myotone dystrofie voorkomt. De regering acht die situatie aanvaardbaar "gelet op de grote kans dat de ziekten zich in de aangegeven omstandigheden ook bij de kandidaat-verzekerden zullen voordoen en omdat het aandoeningen betreft die nog steeds als ongeneeslijk zijn te beschouwen". De regering gaat er van uit dat het moratorium in 1995 zal worden verlengd.

De commissie acht het standpunt inzake aanstellingskeuringen te zwak. In een eerder regeringsstandpunt (Hir90) is aangegeven dat de regering na twee jaar zou bezien of zelfregulering wetgeving overbodig zou maken. Het rapport van TNO (Lou93) maakt duidelijk dat dit thans nog geenszins het geval is.



Voorts is de commissie uitermate verontrust door het feit dat de regering zich ten aanzien van verzekeringen neerlegt bij de huidige stand van zaken. Daardoor kunnen nieuwe vormen van onverzekerbaarheid ontstaan. Dat het hierbij om slechts een kleine categorie van de bevolking gaat, acht de commissie geen argument. Naar haar mening staat de vrijheid van personen uit families waarin ongeneeslijke erfelijke ziekten voorkomen, om zich wel of niet te onttrekken aan mogelijkheden tot het onderzoeken van hun genetische aanleg, onder druk. Voor hen staat immers het kunnen verkrijgen van een sociaal goed op het spel. Alleen als zij kunnen aantonen het betreffende erfelijke kenmerk niet te bezitten kunnen zij een verzekering verkrijgen. De economische situatie kan deze mensen dus dwingen tot het ondergaan van een test waarvoor vrijwilligheid algemeen als voorwaarde geldt. Daarnaast blijft, vanwege de (beperkte) mededelingsplicht, het gevaar bestaan dat mensen vanwege de (mogelijke) gevolgen voor het verkrijgen van een verzekering afzien van deelname aan genetische screening waar zij baat bij zouden kunnen hebben. Terzijde vraagt de commissie zich af of de bevolking wel voldoende op de hoogte is van de rechtspositie terzake. Zij meent dat wetgeving dringend gewenst is. Dat geldt nog sterker gezien de toenemende rol die genetische screening in de toekomst kan gaan spelen en waardoor de nieuwe vorm van onverzekerbaarheid zich kan gaan uitstrekken tot meer (meestal) zeldzame ziektebeelden. Zij acht het daarom van belang spoed te zetten achter de behandeling van het wetsvoorstel inzake de medische keuringen, waarin de eerder door de Gezondheidsraad gegeven aanbevelingen grotendeels zijn verwerkt.

## Toetsingscriteria

---

### 9.1 Inleiding

De commissie is, zoals uit het voorgaande blijkt, van mening dat de voor- en nadelen van het uitvoeren van screening - in welke vorm dan ook - zorgvuldig moeten worden afgewogen. Het maken van die afweging, voorafgaand aan de introductie van het programma, behoort allereerst tot de verantwoordelijkheid van de aanbieder. Voor zover screening vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek is krachtens de Wet op het bevolkingsonderzoek, is in die wet voorzien in een toetsing door een onafhankelijke instantie voordat een screeningsprogramma mag worden aangeboden. Echter, ook als genetische screening niet vergunningsplichtig is op grond van de WBO, acht de commissie toetsing nodig. Een uitzondering maakt zij voor het genetisch familie-onderzoek in enge zin, zoals aangeduid in hoofdstuk 7 van dit advies. Deze specifieke vorm van kleinschalig familie-onderzoek, die uitsluitend plaatsvindt binnen de klinisch-genetische centra, verschilt maar weinig van de individuele hulpverlening. De beoordeling van de toelaatbaarheid is dan als het ware van meet af aan in de procedure ingebed terwijl bovendien goede counselingsfaciliteiten voorhanden zijn. Volgens de commissie zijn hier voldoende waarborgen aanwezig om een afzonderlijke toetsing overbodig te maken. Bij twijfel ligt echter plaatselijke toetsing vooraf in de rede.

De toetsing die de commissie voorstaat bij genetische screening die niet vergunningsplichtig is op grond van de WBO, kan door een landelijke medisch-ethische commissie plaatsvinden. Bij de toetsing is deskundigheid en onafhankelijkheid vereist om het screeningsprogramma te kunnen beoordelen op volledigheid, juistheid en toelaatbaar-

---

heid. Als na de invoering van een screeningsprogramma wijzigingen worden aangebracht, is een nieuwe beoordeling noodzakelijk, tenzij het gaat om (ondergeschikte) punten die een hernieuwde beoordeling niet anders zouden doen uitvallen. Een gemotiveerde mededeling van de wijziging aan de toetsingscommissie is dan gewenst. Ten behoeve van een systematische wijze van toetsing geeft de commissie in dit hoofdstuk een lijst met toetsingscriteria die voortvloeien uit de overwegingen in dit advies.

Toetsingscriteria voor het beoordelen van bevolkingsonderzoek zijn in 1968 door Wilson en Jungner geformuleerd voor de Wereldgezondheidsorganisatie (Wil68; zie bijlage C). In het advies 'Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij' formuleerde de Gezondheidsraad een aantal voorwaarden waaraan genetisch bevolkingsonderzoek moet voldoen (GR89; zie bijlage D). Voorts besprak de Raad in zijn Jaaradvies Gezondheidszorg 1990 - in het kader van een inventarisatie van bestaande en potentieel nieuwe vormen van screening - in algemene zin de zo nodig te hanteren criteria voor bevolkingsonderzoek (GR90b). In 1992 werden door het Comité van Ministers van de Raad van Europa aanvullingen op de WHO criteria geformuleerd, die speciaal betrekking hebben op genetisch onderzoek (Com92; zie bijlage E). Ook door de Nationale Raad voor de Volksgezondheid is onlangs een ethisch-juridisch toetsingskader omschreven (NRV94; zie bijlage F). De nu te bespreken criteria sluiten op de bedoelde voorwaarden aan.

Voor de praktische toepassing is het het meest aantrekkelijk om te beschikken over een lijst met onderling onafhankelijke criteria waaraan een bevolkingsonderzoek zou moeten voldoen. De bovengenoemde lijst van Wilson en Jungner wordt dan ook vaak op die manier gehanteerd. Er is echter al met enige regelmaat op gewezen dat dat in feite niet goed mogelijk is. Zo is een van deze criteria dat het om een belangrijk gezondheidsprobleem moet gaan en een ander dat de test niet te belastend mag zijn. Deze twee criteria zijn echter duidelijk gerelateerd. Fenylylketonurie is voor het individu weliswaar een belangrijk gezondheidsprobleem maar kan vanwege de lage prevalentie niet worden gekenschetst als een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Toch is screening op deze ziekte algemeen aanvaard omdat de daartoe uit te voeren test (de hiehprik) weinig belastend is en ook in andere opzichten goede karakteristieken vertoont. Is in een doelgroep het risico op een bepaalde ziekte groot dan kan, afhankelijk van de handelingsopties, een meer belastende test ook aanvaardbaar zijn.

In tabel 3 zijn de criteria vermeld waaraan een programma voor genetische screening volgens de commissie moet voldoen om het toelaatbaar te achten en de aspecten waarover informatie moet worden verstrekt aan de toetsende instantie.

---

## 9.2 Toelichting bij de criteria en te verstrekken informatie.

Een genetisch-screeningsprogramma moet een gezondheidsprobleem betreffen of een conditie die daartoe kan leiden bij de onderzochte of diens nageslacht.

De commissie heeft hier bewust niet de beperkende bepaling gesteld dat screening moet zijn gericht op een belangrijk volksgezondheidsprobleem. De Nationale Raad voor de Volksgezondheid geeft bij de toelichting op die beperking aan dat het belang wordt bepaald door de ernst en de prevalentie van de aandoening binnen de bevolking (NRV94). Dit vereist dus een afweging van ernst en prevalentie in relatie tot elkaar welke plaatsvindt in het kader van criterium 12. De overige toetsingscriteria in aanmerking nemende, zal dit in de praktijk betekenen dat screeningsprogramma's in het algemeen ernstige aandoeningen zullen betreffen.

Het feit dat screening ook condities kan betreffen die tot gezondheidsproblemen aanleiding kunnen geven, betekent dat deze zich ook kan uitstrekken tot onderzoek op dragerschap van in dat opzicht relevante erfelijke mutaties.

De doelgroep van het screeningsprogramma moet duidelijk zijn omschreven.

De afweging van voor- en nadelen van screeningsprogramma's is niet gelijk voor elke willekeurige doelgroep. Voor de toetsing van de toelaatbaarheid en gewenstheid van een screeningsprogramma is het dus nodig dat bekend is op welke doelgroep het is gericht. Daarnaast is een duidelijke omschrijving van de doelgroep noodzakelijk om te kunnen beoordelen of wordt voldaan aan het uitgangspunt van rechtvaardigheid (6.4). Voor het (mede) richten van screeningsprogramma's op wilsonbekwame personen is een afzonderlijke rechtvaardiging nodig (7.3).

Het doel van het programma moet zijn de deelnemers in staat te stellen kennis te nemen van de aanwezigheid van danwel het risico op een aandoening of dragerschap, en naar aanleiding daarvan een beslissing te nemen.

Genetische-screeningsprogramma's moeten worden uitgevoerd ten behoeve van de deelnemers. Het bereiken van maatschappelijke doelstellingen, zoals besparingen op de kosten van zorg, kan hooguit een bijkomend gevolg, maar mag nooit het primaire doel ervan zijn (6.3.1; 8.2).

Tabel 3 Criteria waaraan een programma voor genetische screening moet voldoen.

- 
- 1 Een genetisch-screeningsprogramma moet een gezondheidsprobleem betreffen of een conditie die daartoe kan leiden bij de onderzochte of diens nageslacht
  - 2 De doelgroep van het screeningsprogramma moet duidelijk zijn omschreven.
  - 3 Het doel van het programma moet zijn de deelnemers in staat te stellen kennis te nemen van de aanwezigheid van danwel het risico op een aandoening of dragerschap, en naar aanleiding daarvan een beslissing te nemen.
  - 4 Er moeten voor de deelnemers zinvolle handelingsopties zijn.
  - 5 Deelname aan een genetisch-screeningsprogramma moet geheel vrijwillig zijn en plaatsvinden op basis van toestemming waaraan goede informatie ten grondslag ligt.
  - 6 Er moet goede en begrijpelijke voorlichting voor de doelgroep zijn.
  - 7 Er moet een voor het doel van de screening geschikte testmethode zijn.
  - 8 Er moeten voldoende faciliteiten voor vervolgonderzoek, voor het uitvoeren van de gekozen handelingsopties en voor voorlichting en ondersteuning van de deelnemers zijn.
  - 9 Er moeten voldoende maatregelen zijn genomen om bij de omgang met en de opslag van de medische gegevens en het celmateriaal de persoonlijke levenssfeer van de deelnemers te beschermen en hun rechten ten aanzien van hun persoonsgegevens en celmateriaal te respecteren.
  - 10 Als in het kader van screening wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, moeten de deelnemers ook ten aanzien van dit aspect vooraf goed zijn geïnformeerd.
  - 11 Er dient te zijn voorzien in een voortdurende kwaliteitsbewaking van de werkzaamheid, doelmatigheid en veiligheid van de testprocedure en eventuele vervolgacties, en van de voorlichting aan en ondersteuning van de deelnemers.
  - 12 Bij weging van de voor- en nadelen voor de deelnemers aan het programma moet de balans duidelijk naar de zijde van de voordelen uitslaan. Ten behoeve van deze weging moet degene die een screeningsprogramma voorstelt informatie leveren over:
    - a de prevalentie van de ziekte of aandoening in de doelgroep
    - b het natuurlijk beloop en de variatie in de ernst van de aandoening
    - c de doelgroepen die voor het onderzoek in aanmerking komen en de overwegingen die hebben geleid tot de keuze van de voorgestelde doelgroep en het voorgestelde tijdstip in het leven om de test uit te voeren
    - d de specificiteit, sensitiviteit en voorspellende waarde van de te gebruiken testmethode en de belasting die het onderzoek voor de deelnemers zal meebrengen
    - e de handelingsopties indien een gezondheidsprobleem of dragerschap is aangetoond
    - f de tijd die de procedure laat voor het overwegen en eventueel uitvoeren van de gekozen handelingsoptie
    - g de mogelijke, zowel gunstige als ongunstige, psychologische, maatschappelijke en andere gevolgen van aanbod en eventuele deelname of niet-deelname aan de screening voor de te onderzoeken persoon en diens familieleden of voor groepen in de samenleving
    - h de kans op foutieve uitslagen, de mogelijke gevolgen daarvan voor de deelnemers en de maatregelen die zijn genomen om eventuele schade ten gevolge daarvan te beperken
    - i de waarborgen die er zijn om te voorkómen dat deelnemers ongerechtvaardigde belemmeringen ondervinden van hun deelname of niet-deelname aan het screeningsprogramma of vervolgonderzoek bij de toegang tot arbeid of particuliere verzekering
    - j de kosten die verbonden zijn aan de screening en aan het realiseren van de vereiste infrastructuur
-

Er moeten voor de deelnemers zinvolle handelingsopties zijn.

Voorlichting over een programma voor genetische screening moet de deelnemer duidelijk maken dat er handelingsopties zijn als de aanwezigheid van het gezochte kenmerk wordt vastgesteld. De handelingsopties zullen voor de deelnemer aanvaardbaar moeten zijn om reële betekenis te hebben. De commissie vermeldt hier nadrukkelijk dat zij ook spreekt van een handelingsoptie wanneer de keuze tussen voortzetting of beëindiging van een zwangerschap de enige mogelijkheid is. Wanneer de handelingsopties geen keuze voor behandeling omvatten en de aandoening zich pas later in het leven manifesteert, is grote terughoudendheid op zijn plaats (7.2.2).

Bij elke volgende stap in het onderzoek moet er vrijheid van keuze zijn; bij risicoschattend onderzoek moet afzien van vervolgonderzoek tot de mogelijkheden behoren (6.3.1).

Deelname aan een genetisch-screeningsprogramma moet geheel vrijwillig zijn en plaatsvinden op basis van toestemming waaraan goede informatie ten grondslag ligt.

De toelaatbaarheid van een programma voor genetische screening staat of valt met de vrijheid die aan de te testen personen wordt gelaten om aan het programma deel te nemen en uit de handelingsopties te kiezen (6.3). Het toepassen van dwang of drang is daarbij uit den boze (7.3). Wel kunnen de voordelen van deelname zodanig zijn dat de aanbieder bij een afwijzing van het aanbod zich ervan moet vergewissen of de informatie wel is begrepen (6.3.1).

Er moet goede en begrijpelijke voorlichting voor de doelgroep zijn.

Aan de basis van vrijwillige toestemming ligt de te verstrekken informatie. Deze moet gegevens bevatten over de betreffende aandoening (ernst en mate van voorspelbaarheid, wijze van overdracht, betekenis van dragerschap); over de aard van het screeningsonderzoek (risicoschattend of diagnostisch) en de opzet daarvan (wie test; wie verstrekt informatie; bij wie kan men terecht voor counseling en ondersteuning); over de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van de testuitslagen; over de implicaties die het onderzoek kan hebben voor familieleden; over de risico's en belasting van het onderzoek; over de handelingsopties en over de maatschappelijke gevolgen die met vaststelling van een erfelijke aanleg kunnen samenhangen. Vooral als het screeningsonderzoek is gericht op een doelgroep die niet uit eigen ervaring bekend is met de betreffende aandoening, zal de informatie van zeer hoog gehalte moeten zijn (5.2; 6.3.1).

Naast de wijze van aanbieden van het programma, is het met name bij risicoschat-  
tende screening van belang dat het risico zowel van de positieve als van de negatieve  
kant wordt belicht. Het verdient aanbeveling bij het opstellen van de schriftelijke infor-  
matie gebruik te maken van inbreng van patiënten, familieleden van patiënten en van  
ouder- en patiëntenverenigingen (5.2).

Voor personen die een uitslag ontvangen waarmee de aanwezigheid van een ken-  
merk wordt vastgesteld, zal in het algemeen meer gedetailleerde informatie nodig zijn.

Er moet een voor het doel van de screening geschikte testmethode zijn.

Dit criterium is vanzelfsprekend (zie ook 12d).

Er moeten voldoende faciliteiten voor vervolgonderzoek, voor het uitvoeren van  
de gekozen handelingsopties en voor voorlichting en ondersteuning van de  
deelnemers zijn.

Voorlichting en ondersteuning kan zowel vooraf, tijdens als na het onderzoek nodig zijn  
(6.2.1). Voor het bepalen van wat in deze onder voldoende moet worden verstaan,  
vormt de psychologische belasting van een afwijkend testresultaat een belangrijke  
graadmeter. Hoe belastender dit resultaat is, des te hogere eisen moeten worden ge-  
steld aan ondersteuning (5.2). Als één van de opties het afbreken van de zwangerschap  
is, moet deze binnen de daarvoor gestelde wettelijke termijn kunnen worden uitgevoerd.

Er moeten afdoende maatregelen zijn genomen om bij de omgang met en de  
opslag van de medische gegevens en het celmateriaal de persoonlijke levens-  
sfeer van de deelnemers te beschermen en hun rechten ten aanzien van hun  
persoonsgegevens en celmateriaal te respecteren.

Uit de grondrechten op bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de lichamelijke  
integriteit, (voorgestelde) wetgeving en jurisprudentie volgt een aantal rechtsnormen  
waaraan uit te voeren screening moet voldoen. Zo heeft de deelnemer recht op het ver-  
nemen van de uitslag van het onderzoek, maar ook recht om de uitslag niet te verne-  
men. De verkregen gegevens vallen onder de geheimhoudingsplicht en bij systematisch  
toegankelijke registraties is de Wet persoonsregistraties van kracht. De bewaartermijn  
van gegevens en celmateriaal moet zijn vastgelegd. Ten aanzien van hergebruik van af-  
genomen lichaamsmateriaal verwijst de commissie naar een recent advies van de Ge-  
zondheidsraad (GR94a).

Als in het kader van screening wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, moeten de deelnemers ook ten aanzien van dit aspect vooraf goed zijn geïnformeerd.

Als een screeningsprogramma niet vergunningsplichtig is op grond van de WBO en er sprake is van wetenschappelijk onderzoek, zal de Wet medische experimenten (WME), wanneer deze van kracht is geworden, van toepassing zijn. Aan vergunningsplichtig bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, worden in dit opzicht eisen gesteld in de AMvB die in het kader van de WBO wordt voorbereid. Ook zal men er niet automatisch van uit mogen gaan dat gegevens die voortkomen uit bevolkingsonderzoek zonder meer mogen worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek (7.4).

Er dient voorzien te zijn in een voortdurende kwaliteitsbewaking van de werkzaamheid, doelmatigheid en veiligheid van de testprocedure en eventuele vervolgacties en van de voorlichting aan en ondersteuning van de deelnemers.

Deze eis is een eis van zorgvuldigheid die op elk onderzoekprogramma van toepassing is. Voor genetisch-bevolkingsonderzoek krijgt deze eis extra gewicht nu het betreffende wetenschapsgebied nog volop in beweging is en er nog maar weinig bekend is over de psychologische gevolgen van genetische screening (5.6).

Bij weging van de voor- en nadelen voor de deelnemers aan het programma moet de balans duidelijk naar de zijde van de voordelen uitslaan.

Naast de hierboven genoemde eisen waaraan een genetisch-screeningsprogramma moet voldoen, geldt dat zo'n programma tevens duidelijk van voordeel moet zijn voor de deelnemende personen. Om te kunnen beoordelen of dat het geval is, moeten verschillende aspecten van het programma in onderlinge relatie worden beoordeeld (6.2.1). Het zal doorgaans noodzakelijk zijn om, vóór de invoering van grootschalige screening relevante gegevens over die aspecten via pilot-onderzoek in eigen land te verzamelen (6.5). Het alternatief is dat beredeneerd wordt aangegeven dat gegevens uit het buitenland ook voor ons land geldig zijn. Bij pilot-onderzoek zal veelal niet over alle aspecten informatie kunnen worden aangeleverd omdat bepaalde aspecten juist onderwerp van studie zijn. Ten behoeve van deze weging moet degene die een screeningsprogramma voorstelt informatie aanleveren over:

De prevalentie van de ziekte of aandoening in de doelgroep.

De te verstrekken informatie moet gegevens bevatten over het aantal potentiële patiënten dat ook zonder screeningsprogramma vroegtijdig zou zijn opgespoord.



Het natuurlijk beloop en de variatie in de ernst van de aandoening.

De informatie over het ziektebeloop moet gegevens bevatten over de gemiddelde levensverwachting, de aard en ernst van de complicaties de mogelijkheden tot behandeling, de kans op geestelijke of lichamelijke handicaps, en dergelijke. Bij prenatale screening moet ook de kans op spontane abortus of foetale sterfte tijdens de zwangerschap ten gevolge van de aandoening worden aangegeven.

De doelgroepen die voor het onderzoek in aanmerking komen en de overwegingen die hebben geleid tot de keuze van de voorgestelde doelgroep en het voorgestelde tijdstip in het leven om de test uit te voeren.

In de te verstrekken informatie moeten ook eventuele andere screeningsstrategieën worden besproken (4.1). Bij het bepalen van de doelgroep en het tijdstip van testen moet ernaar worden gestreefd de balans van voor- en nadelen van de screening zo voordelig mogelijk te doen zijn. Ook moet ervoor worden gezorgd dat de beperking tot een bepaalde doelgroep niet leidt tot ongerechtvaardigde verschillen in toegankelijkheid (6.4.1). Bij screening van kinderen moet worden overwogen of het tijdstip kan worden uitgesteld tot een leeftijd waarop zij zelf kunnen beslissen (4.5; 7.3)

De specificiteit, sensitiviteit en voorspellende waarde van de te gebruiken testmethode en de belasting die het onderzoek voor de deelnemers zal meebrengen.

De belasting van het onderzoek en de gevolgen van foutieve uitslagen, in medische, psychologische, juridische en maatschappelijke zin, zijn de voornaamste factoren die bepalen welke eisen aan specificiteit, sensitiviteit en voorspellende waarde worden gesteld.

De handelingsopties indien een afwijking of dragerschap is aangetoond.

De handelingsopties na een testuitslag die de aanwezigheid van het gezochte kenmerk vaststelt moeten duidelijk zijn omschreven en zinvol kunnen zijn voor de deelnemer.

De tijd die de procedure laat voor het overwegen en eventueel uitvoeren van de gekozen handelingsopties.

Deze tijd zal ruimer moeten zijn naarmate de handelingsopties ingrijpender zijn en het testresultaat meer ruimte voor het overwegen van de handelingsmogelijkheden vraagt.

De mogelijke, zowel gunstige als ongunstige, psychologische, maatschappelijke of andere gevolgen van aanbod en eventuele deelname of niet-deelname aan de screening voor de te onderzoeken persoon en diens familieleden of voor groepen in de samenleving.

Naarmate de kans op nadelige gevolgen groter is, zullen hogere eisen worden gesteld aan de testeigenschappen, de te kiezen doelgroep en de tijd die de procedure laat om deelname aan het onderzoek en het uitvoeren van handelingsopties te overwegen.

De kans op foutieve uitslagen, de mogelijke gevolgen daarvan voor de deelnemers en de maatregelen die zijn genomen om eventuele schade ten gevolge daarvan te beperken.

Voorzover foutieve uitslagen methodisch niet zijn te voorkomen, moet duidelijk zijn welke maatregelen zijn genomen om de nadelige effecten daarvan te beperken (6.2.1).

De waarborgen die er zijn om te voorkómen dat deelnemers ongerechtvaardigde belemmeringen ondervinden van hun deelname of niet-deelname aan het screeningsprogramma of vervolgonderzoek bij de toegang tot arbeid of particuliere verzekering.

Aan de noodzakelijke waarborgen besteedt de commissie aandacht in 8.4. Van de aanbieder van een screeningsprogramma mag worden verwacht dat hij de deelnemers aan het programma voorlicht over mogelijke beperkende gevolgen en dat hij al het mogelijke doet om ongerechtvaardigde belemmeringen te voorkomen. Wanneer op dat punt niet voldoende zekerheid kan worden geboden, kan dat een reden zijn om het programma niet in uitvoering te nemen (6.4.1).

De kosten die verbonden zijn aan de screening en aan het realiseren van de vereiste infrastructuur.

Als de afweging van voor- en nadelen op grond van de hiervoor genoemde gegevens duidelijk in het voordeel voor de deelnemers uitvalt, moet ten slotte worden nagegaan of de inzet van de voor het programma benodigde middelen verantwoord is binnen het totale gebied van de gezondheidszorg. In 8.3 gaat de commissie in op de manier waarop deze gegevens kunnen worden gepresenteerd.

---

Den Haag, 19 december 1994,  
voor de commissie

dr NAJ Mul,  
secretaris

prof dr PJ van der Maas,  
voorzitter

---

## Literatuur

---

- Bal93 Ball D, Harper PS, Tyler A et al. Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: a European Community collaborative study. *J Med Genet* 1993; 30: 1028-35.
- Bee93 Beekhuis JR. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome and neural tube defects. Proefschrift. Groningen: Rijks Universiteit, 1993.
- Ber93 Berkowitz RL. Should every pregnant woman undergo ultrasonography? *N Engl J Med* 1993; 329: 874-5.
- Bil87 Billen A, Evers-Kiebooms G, d'Ydewalle G. Risico perceptie en erfelijkheid. Lisse; Swets & Zeitlinger, 1987.
- Bra92 Brandenburg H. Prenatal diagnosis in women of advanced maternal age (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1992.
- Buc93 Bucher HC, Schmidt JG. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Meta-analysis of various outcome measures. *Br Med J* 1993; 307: 13-7.
- Bur85 Burton B, Dillard R, Clark E. The psychological impact of false positive elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstetr Gynaecol* 1985; 15: 77-82.
- Can92 Canadian privacy commission. Genetic testing and privacy. Ottawa: Report of the Canadian Privacy Commission, 1992.
- Can93 Cannistra SA. Cancer of the ovary. *New-Engl-J-Med*. 1993; 329: 1550-9.
- Cao81 Cao A, Furbetta M, Galanello R et al. Prevention of homozygous beta-thalassemia by carrier screening and prenatal diagnosis in Sardinia. *Am-J-Hum-Genet* 1981; 33: 592-605.
- Chi92 Chitty L, Campbell S. Ultrasound screening for fetal abnormalities. In: Brock, Rodeck and Ferguson-Smith red. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.
- Chr93 Christiaens GCML. Tien jaar vlokkentest, en de afweging tegen vruchtwaterpunctie. *Ned-Tijdschr-Ge-neeskd*. 1993; 137: 1757-61.
-

- Chr94 Christiaens GCML. Maternale serumscreening- een alternatief voor invasieve diagnostiek? Tijdschrift voor verloskundigen 1994; 120-4.
- Cla94 Clarke A. Genetic screening: a response to Nuffield. Bull Med Eth 1994; april:13-21.
- Com92 Committee van ministers. On genetic testing and screening for health care purposes. Council of Europe, recommendation nr R (92) 3.
- Com94 Committee van ministers. On screening as a tool of preventive medicine. Council of Europe, recommendation Nr. R (94) 11.
- Cor93 Cornel MC, Breed ASPM, Beekhuis JR et al. Down syndrome: effects of demographic factors and prenatal diagnosis on the future livebirth prevalence. Hum Genet 1993; 92: 163-8.
- Dam93 Damoiseaux V, Molen HT van der, Kok GJ (Red). Gezondheidsvoorlichting en gedragsverandering. Assen: van Gorcum, 1993.
- Dec92 Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Denayer L et al. Cystic fibrosis: community knowledge and attitudes towards carrier screening and prenatal diagnosis. Clin-Genet 1992; 41: 189-96.
- Dec94 Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Demyttenaere K et al. De predictieve test voor de ziekte van Huntington in Vlaanderen: psychologische kenmerken van personen die de test lieten uitvoeren. Gedrag en gezondheid 1994; 22: 238-47.
- Dur93 Durfy S. For the benefit of all. Commentary Hastings Center Report 1993;sept-oct: 28-9.
- Eve90 Evers-Kiebooms G, Denayer L, Van den Berghe H. A child with cystic fibrosis: II. Subsequent family planning decisions, reproduction and use of prenatal diagnosis. Clin Genet 1990; 37: 207-15.
- Eve94a Evers-Kiebooms G, Denayer L, Welkenhuysen M et al. A stigmatizing effect of the carrier status for cystic fibrosis? Clin Genet 1994; 46: in press.
- Eve94b Evers-Kiebooms G. Genetic risk, prenatal testing, and reproductive decision making. In: Population and family in the low countries 1993: late fertility and other current issues. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1994; 30: 51-71.
- Ewi93 Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FJ et al. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. N Engl J Med 1993; 329: 821-7.
- Fre90 Frets P. The reproductive decision after genetic counseling. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1990.
- Gar94 Garver KL, Garver B. The human genome project and eugenic concerns. Am J Hum Genet 1994; 54: 148-58.
- Gev89 Gevers JKM. Juridische aspecten van erfelijkheidsonderzoek en -advies. advies uitgebracht ten behoeve van de jaarvergadering van de Vereniging voor Gezondheidsrecht op 10 april 1987. Utrecht: Vereniging voor Gezondheidsrecht, 1989.
- Gr81 Gezondheidsraad. Advies inzake mutageniteit van chemische stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 1981; publikatie nr 1981/08.
- GR88 Gezondheidsraad. Neuraalbudefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 1988; publikatie nr 1988/15.
- GR89 Gezondheidsraad. Erfelijkheid: Wetenschap en maatschappij. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publikatie nr 1989/31.
-

- GR90a Gezondheidsraad. Het ongeboren kind als patient. Invasieve diagnostiek en behandeling van de foetus. Den Haag: Gezondheidsraad, 1990; publikatie nr 1990/05.
- GR90b Gezondheidsraad. Jaaradvies Gezondheidszorg 1990. Den Haag: Gezondheidsraad, 1990; publikatie nr 1990/25.
- GR92 Gezondheidsraad. Advies inzake planningsregeling klinische genetica. Den Haag: Gezondheidsraad, 1992; publikatie nr 1992/20.
- GR94a Gezondheidsraad. Naar goed gebruik; lichaamsmateriaal in de gezondheidszorg. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/01.
- GR94b Gezondheidsraad. Het besluit bevolkingsonderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/16.
- Gre90 Green JM. Calming or harming. A critical review of psychological effects of fetal diagnosis on pregnant women. Northfields, London: The-Galton-institute, 1990.
- Hir90 Hirsch-Ballin EMH. Het verworven immuun deficiëntie syndroom (AIDS). Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1989-1990, nr 19218-41. Den Haag: SDU uitgeverij, 1990.
- Huy90 Huys J, Evers-Kiebooms G, d'Ydewalle G. Framing biases in genetic risk perception. In: Caverni-JP, Fabre-JM, Gonzalez-M, red. Cognitive biases. Amsterdam: North Holland, 1990: 59-68.
- Ins93 Institute of-Medicine. Assessing genetic risks: implications for health and social policy. Washington: Institute-of-Medicine, 1993.
- Jac92 Jacobs PA, Browne C, Gregson N et al. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992; 29: 103-8.
- Kat86 Katz-Rothman B. The tentative pregnancy. New York: Penguin, 1986.
- Kat90 Kate LP ten, Tijnstra TJ. Community attitudes to cystic fibrosis carrier screening. *Prenat. Diagn* 1990; 10: 275-6.
- Kat93 Katz-Rothman B. The tentative pregnancy: then and now. *Fetal diagn ther* 1993; 8(suppl 1): 60-3.
- KEMO92 Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. Advies over een onderzoeksvoorstel inzake screening op verhoogd risico voor het syndroom van Down (DS) en neuraalbuisdefecten (NBD). Den Haag: KEMO, 1992; publikatie nr A92/05.
- Koh94 Kohnstamm J. Voorstel van wet van het lid Kohnstamm houdende regels tot versterking van de rechtspositie van hen die een medische keuring ondergaan (Wet op de medische keuringen). Den Haag: SDU, 1994. Publikatie nr 23259-6.
- Koo94 Kooij L, Tijnstra T. Psychosociale implicaties van screening op gendragerschap van cystic fibrosis. Groningen: Rijks Universiteit; Vakgroep Gezondheidswetenschappen, 1994.
- Kor92 Korenromp MJ, Iedema-Kuiper HR, Spijker HG van et al. Termination of pregnancy on genetic grounds; coping with grieving. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1992; 13: 93-105.
- Kui89 Kuitert HM. Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen. Baarn: Ten Have, 1989.
- Les82 Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Therapeutic abortion on genetic indications- A detailed follow-up study of 20 patients. *J Psych Obst Gyn* 1982; 1: 47-56.
- Lip91 Lippman A. Prenatal testing and screening: constructing needs and reinforcing inequities. *Am J Law Med* 1991; 17: 15-50.
-

- Lit94 Lith JMM van. First trimester screening for Down's syndrome (Proefschrift). Groningen: Rijks Universiteit, 1994.
- Liv93 Livingstone J, Axton R, Mennie M et al. A preliminary trial of couple screening for cystic fibrosis: designing an appropriate information leaflet. *Clin Genet* 1993; 43: 57-62.
- Lou93 Lourijsen ECMP, Winter CR de, Putten DJ van. Medische aanstellingskeuringen. In: Jansen-J, Lourijsen-ECMP, Poppelaars-CAM et al red. Een verkenning van voorspellend medisch onderzoek in keuringssituaties. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, 1993; publikatie nr 442013001.
- Mar90 Marteau TM. Psychological implications of genetic screening. In: Evers-Kiebooms G, Frijns JP, Cassiman JJ Van den Berghe H red. Psychological aspects of genetic counseling. *Birth Defects Original Article Series*, 1990; 28: 185-90.
- Mar92 Marteau TM, Duyn M van, Ellis I. Effects of genetic screening on perceptions of health: a pilot study. *J Med Genet* 1992; 29: 24-6.
- Mar93 Marteau TM, Kidd J, Michie S et al. Anxiety, knowledge and satisfaction in women receiving false positive results on routine prenatal screening: a randomized controlled trial. *J Psychosom Obstetr Gynaecol* 1993; 14: 185-96.
- Mar94 Marshall E. Europe regulates genetic test data. *Science* 1994; 265:175.
- McK92 McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Baltimore and London: The John Hopkins University Press, 1992.
- Men93 Mennie ME, Compton ME, Gilfillan A, e.a. Prenatal screening for cystic fibrosis: psychological effects on carriers and their partners. *J Med Genet* 1993; 30: 543-8.
- Mer84 Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN et al. An association between low maternal serum alfa fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
- Mit93 Mitchell J, Scriver CR, Clow CL et al. What young people think and do when the option for cystic fibrosis carrier testing is available. *J Med Genet* 1993; 30: 538-42.
- Mod92 Modell B. Ethical aspects of genetic screening. *Ann Med* 1992; 24: 549-55.
- Nie94 Niermeyer MF. Persoonlijke mededeling, 1994.
- NRV94 NRV. Juridisch-ethisch beoordelingskader preventie. Zoetermeer: NRV, 1994; publikatie nr 6/94.
- Nuf93 Nuffield council on bioethics. Genetic screening. Ethical issues. London: Nuffield-council-on-bioethics, 1993.
- Omm94 Ommen GBJ van, Scheuerbrandt G. Screening for muscular dystrophy. *Screening* 1994; submitted.
- Par94 Parsons E, Bradley D. Ethical issues in newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: The question of informed consent. In: Clarke-A, red. Genetic counseling: practice and principles. London: Routledge, 1994: 95-112.
- Ros93 Rosenberg T, Jacobs HK, Thompson R et al. Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne Muscular Dystrophy - How does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders? *Soc Sci Med* 1993; 37: 541-7.
- Sim94 Simons HJ. Het gebruik van voorspellend medisch onderzoek bij keuringen. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1993-1994, nr 23612-1. Den Haag: SDU uitgeverij, 1994.
-

- Spe93 Spencer K, Carpenter P. Prospective study of prenatal screening for Down's syndrome with free b human chorionic gonadotrophin. *Br Med J* 1993; 307: 764-9.
- Spy92 Spijker HG van, Korenromp M, Iedema-Kuiper HR et al. Opvang na zwangerschapsbeëindiging op genetische indicatie: ervaringen van de betrokken vrouwen en hun partners. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 477-80.
- Tho85 Thomassen-Brepols L. Psychosociale aspecten van prenatale diagnostiek. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1985.
- Tib93 Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease. Proefschrift. Rotterdam, Erasmus Universiteit, 1993.
- Tve81 Tversky A, Kahneman D. The framing of decisions and the psychology of choice. *Science* 1981; 211: 1453-8.
- Vas94 Vasen HFA, Mecklin JP, Meera-Khan P et al. Screening for hereditary colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 877.
- Vle87 Vlek C. Risk assessment, risk perception and decision making about courses of action involving genetic risk: an overview of concepts and methods. In: Evers-Kiebooms-G, Cassiman-JJ, Van den Berghe-H, d'Ydewalle-G red. Genetic risk perception and decision making. *Birth Defects Original Article Series*, 1987; 23: 171-208.
- Wal88 Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297: 883-7.
- Wat91 Watson EK, Williamson R, Chapple J. Attitudes to carrier screening for cystic fibrosis: a survey of health care professionals, relatives of sufferers and other members of the public. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 237-40.
- Wat92 Watson E, Mayall E, Lamb J et al. Psychological and social consequences of community carrier screening programme for cystic fibrosis. *Lancet* 1992; 340: 217-20.
- Wer90 Wert GMWR de, Wachter MAM de. Mag ik uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Baarn: Ambo, 1990.
- Wil68 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World-Health-Organisation; 1968.
- Wil93 Williamson R. Universal community carrier screening for cystic fibrosis. *Nature Genetics* 1993; 3: 195-201.
- Woo94 Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localisation of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-90.
- WPD93 Werkgroep prenatale diagnostiek. Jaarverslag 1990. Utrecht: Nederlandse vereniging voor obstetrie en gynaecologie en de vereniging klinische genetica nederland, 1993.





---

A	Adviesaanvraag
B	Samenstelling van de commissie
C	Criteria van Wilson en Jungner
D	Criteria van de Raad van Europa
E	Criteria uit het advies 'Erfelijkheid: Wetenschap en maatschappij'
F	Criteria van de Nationale raad voor de volksgezondheid
G	Beknopte beschrijving van ziektebeelden
	Congenitale anatomische afwijkingen      Congenitale hypothyreoïdie
	Down-syndroom                                      Duchenne- en Becker spierdystrofie
	Erfelijke vorm van borstkanker              Familiaire hypercholesterolemie
	Fenylketonurie                                      Fragiele-X syndroom
	Infantiele spinale spieratrofie (ziekte van Werdnig-Hoffmann)
	MCAD, een ziekte van de vetzuurstofwisseling
	Kanker van de dikke darm                      Myotone dystrofie
	Neuraalbusdefecten                              Taaislijmziekte (cystic fibrosis)
	Thalassemie                                        Ziekte van Alzheimer
	Ziekte van Huntington                        Ziekte van Tay-Sachs
H	Begrippen en afkortingen

---

---

## **Bijlagen**

---

## Adviesaanvraag

---

Op 5 november 1991 verzocht de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur schriftelijk (kenmerk PEP/GZ 912195) de Gezondheidsraad advies uit te brengen inzake 'Signaleringsfunctie screening'. De adviesaanvraag luidde als volgt:

Door het voortschrijden van de medische technologie, in het bijzonder op het terrein van de recombinant-DNA-technieken, is het mogelijk geworden dragerschap van steeds meer erfelijke aandoeningen aan te tonen, een groeiend aantal aandoeningen in een vroeg, pre-symptomatisch stadium op te sporen en risico-indicatoren voor ziekten vast te stellen.

In uw op 29 december 1989 aangeboden advies 'Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij' heeft u aangegeven dat met name de ontwikkelingen met betrekking tot screening op spierdystrofie van Duchenne, sommige hemoglobinopathieën en cystische fibrose nauwlettend gevolgd dienen te worden, en dat het in het bijzonder aanbeveling verdient de mogelijkheden van dragerschapstesten met DNA-technieken op bevolkingsniveau verder na te gaan.

In het standpunt over uw advies, dat de minister van Justitie en ik op 30 november 1990 hebben uitgebracht, is aangegeven dat ik mij voorstelde uw Raad te verzoeken nieuwe ontwikkelingen op deze terreinen te signaleren. Gaarne geef ik thans aan dit voornemen gevolg door u te verzoeken mij te informeren over de stand van de wetenschap met betrekking tot screening op erfelijke aandoeningen. Ik geef u daarbij in overweging u niet strikt daartoe te beperken, maar tevens het gebied van screeningsmethoden en risico-indicatoren voor de niet-erfelijke aandoeningen in uw signalering te betrekken.

Het is bekend dat screening valt onder de definitie van bevolkingsonderzoek zoals geformuleerd in artikel 1 van het wetsvoorstel op het bevolkingsonderzoek. Indien de aard van de onderzoeksmethode dan wel van de op te sporen ziekte of risico-indicator daartoe aanleiding geeft, kan het desbetreffende bevolkingson-

---

derzoek als vergunningsplichtig worden aangewezen (artikel 2). Aangezien het wetsvoorstel in de eindfase van de behandeling door de Tweede Kamer der Staten-Generaal verkeert, zou ik met het oog op de tijdige voorbereiding van de uitvoeringsbesluiten gaarne reeds medio 1992 een eerste rapportage tegemoet zien.

De staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,  
w.g. Hans J Simons.

---

## Samenstelling van de commissie

---

De Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen is als volgt samengesteld:

- prof dr PJ van der Maas, *voorzitter*  
sociaal geneeskundige, Erasmus Universiteit Rotterdam, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
  - mw drs JMA van den Boer-van den Berg  
ethicus, Rijksuniversiteit Leiden, Vakgroep Metamedica
  - mw dr GCML Christiaens  
gynecoloog, Academisch Ziekenhuis Utrecht, Vakgroep Verloskunde en Gynaecologie
  - mw prof G Evers-Kiebooms  
psycholoog, Universiteit van Leuven, Centrum voor Menselijke Erfelijkheid
  - prof mr JKM Gevers  
jurist, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Vakgroep Bestuursrecht
  - prof dr ir JDF Habbema  
wiskundige, Erasmus Universiteit Rotterdam, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg
  - prof dr LP ten Kate  
klinisch-geneticus, Vrije Universiteit Amsterdam, Vakgroep Antropogenetica
  - prof dr NJ Leschot  
klinisch-geneticus, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Vakgroep Antropogenetica
-

- prof dr MF Niermeijer  
klinisch-geneticus, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt Rotterdam, Vakgroep Celbiologie en Genetica
- prof dr GJB van Ommen  
geneticus, Rijksuniversiteit Leiden, Vakgroep Genetica
- mw mr B Verschuren  
lid Ouder- en Patiëntenvereniging, Amsterdam
- mw prof dr M de Visser  
neuroloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Vakgroep Neurologie
- mw mr ETM Olsthoorn-Heim, *adviseur*  
gezondheidsjurist, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr NAJ Mul, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

Redactionele ondersteuning: drs AB Leussink.

Secretariële en administratieve ondersteuning: mw MI Roskam.

---

## **Criteria van Wilson en Jungner**

- 
- 1 The condition sought should be an important health problem
  - 2 There should be an accepted treatment for patients with recognised disease
  - 3 Facilities for diagnosis and treatment should be available
  - 4 There should be a recognisable latent or early symptomatic stage
  - 5 There should be a suitable test or examination
  - 6 The test should be acceptable to the population
  - 7 The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood
  - 8 There should be an agreed policy on whom to treat as patients
  - 9 The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole
  - 10 Case-finding should be a continuing process and not a 'once and for all' project.
-





---

Bijlage

# **D**

---

## **Criteria van de Raad van Europa**

---











---

## Criteria uit het advies ‘Erfelijkheid: Wetenschap en maatschappij’

---

Bij screening gaat het om onderzoek dat op initiatief van een instantie wordt aangeboden. Dergelijk onderzoek kan voor de betrokkenen van grote waarde zijn, wanneer het tijdige behandeling of preventie van ziekte mogelijk maakt. Maar aan dit onderzoek kunnen ook nadelen kleven. De leden van de doelgroep zijn in beginsel gezonde personen. Ze hebben geen klachten en zullen vaak geen directe reden hebben de aanwezigheid van afwijkingen te vermoeden. Screeningsonderzoek kan mensen onnodig ongerust maken of, wanneer een afwijking is gevonden, minderwaardigheidsgevoelens oproepen. Het onderzoek kan ook leiden tot valse geruststelling.

Voor ieder screeningsprogramma geldt daarom de eis dat de voordelen moeten opwegen tegen de mogelijke nadelen; om na te gaan of een bepaald programma aan deze eis voldoet, kan een ‘pilot-studie’, waarin de mogelijke problemen worden verkend, van groot belang zijn. De commissie meent dat bovendien in elk screeningsprogramma een evaluatie-onderzoek moet zijn ingebouwd. Zij vindt voorts, in aansluiting op een eerder Gezondheidsraadadvies (GR80), dat een screeningsprogramma aan de volgende voorwaarden moet voldoen:

- 1 Het natuurlijk verloop van de aandoening waar het om gaat, dient goed bekend te zijn; ook de te onderzoeken groep personen moet daarover worden voorgelicht
  - 2 Preventie of behandeling van de aandoening moet mogelijk zijn. Zo is screening van pasgeborenen of jonge volwassenen slechts verantwoord, als de te verwachten resultaten van preventie of behandeling van ziekte, voor degenen bij wie een afwijking wordt gevonden (positieve uitslag), aanmerkelijk zijn
  - 3 De gehanteerde test moet betrouwbaar zijn en een bevredigende voorspellende waarde hebben. De onderzochte personen dienen zich ervan bewust te zijn dat de screeningstest soms niet diagnostisch specifiek is, zodat soms aanvullend diagnostisch onderzoek nodig is. De test moet een duidelijk onderscheid mogelijk maken tussen lijdende, potentiële lijdende en dragers (dat wil zeggen: personen die zelf
-



geen verhoogd erfelijk risico hebben op het krijgen van een ziekte maar wel op het krijgen van een gehandicapt kind)

De voordelen van screening voor personen met een (terecht) positieve uitslag van het screeningsonderzoek moeten in verhouding staan tot de nadelen voor personen met ten onrechte een positieve ('fout-positieve') of negatieve ('fout-negatieve') uitslag. Deze nadelen zijn: bij een fout-positieve uitslag geschiedt (feitelijk) onnodig vervolgonderzoek, soms ook een ingreep; bij een fout-negatieve uitslag volgt geen verdere actie

- 4 'Informed consent' is van cruciaal belang. Deelname aan het onderzoek moet geheel vrijwillig zijn, hetgeen betekent dat er geen directe of indirecte dwang mag worden uitgeoefend. Voorwaarde is verder een goede voorlichting over zaken als aard en belang van het onderzoek en de risico's die eraan verbonden zijn. De emotionele reacties bij de betrokkenen bij het terecht of ten onrechte vaststellen of vermoeden van een afwijking, worden nogal eens onderschat. Bij het opzetten van een screeningsprogramma is het daarom nodig de betrokkenen ook hierover goed voor te lichten
- 5 Bij de uitvoering van het onderzoek moet men de privacy van de betrokkenen respecteren. Een reëel en ernstig gevaar van screening is dat bepaalde personen gestigmatiseerd kunnen worden, waardoor zij in hun maatschappelijke positie worden geschaad. Dit gevaar dient men met kracht te vermijden, onder meer door het betrachten van geheimhouding
- 6 Het is noodzakelijk contact te onderhouden met huisartsen en anderen die de resultaten van screening onder ogen krijgen en die ook de onderzochte personen verder moeten opvangen en begeleiden.

Essentieel is dat de voordelen van screening in een juiste verhouding staan tot de mogelijke nadelen. Het is daarom wenselijk dat de introductie van een screeningsprogramma slechts plaatsvindt na toetsing aan de te stellen voorwaarden. Voor screening op het terrein van de erfelijkheid acht de commissie het van belang, dat speciale aandacht wordt besteed aan eventuele risico's van psychosociale aard. Gelet op de aard van de betrokken aandoeningen of risicofactoren, zal veelal een meer dan gewone psychosociale belasting bij de onderzochte optreden. Momenteel is bij een aantal screeningsprogramma's reeds een vorm van toezicht mogelijk, bijvoorbeeld via voorwaarden aan de financiering ervan.

De komende wetgeving voor bevolkingsonderzoek biedt een goede mogelijkheid tot toetsing en bijsturing.

---

Bijlage

# **F**

---

## **Criteria van de Nationale raad voor de volksgezondheid**

---











---

## Beknopte beschrijving van ziektebeelden

---

### 1 Congenitale anatomische afwijkingen

Bij twee tot drie procent van de geboorten is sprake van kinderen met ernstige aangeboren afwijkingen anders dan neuraalbuisdefecten en Down-syndroom. Aangeboren afwijkingen veroorzaken een kwart van de perinatale sterfte. 90% van de aangeboren afwijkingen komt voor bij kinderen van ouders zonder verhoogde kans daarop. Het aantal door middel van echoscopie prenataal aantoonbare aandoeningen is groot (ruim 200).

Aangeboren afwijkingen kunnen verschillende orgaansystemen betreffen, zoals het hart- en bloedvatstelsel, het centraal zenuwstelsel, de geslachtorganen en urinewegen, het maag-darmstelsel of het skelet. Ze kunnen louter genetisch zijn bepaald, worden veroorzaakt door exogene factoren (infecties, geneesmiddelen), of door combinaties hiervan. Het kennen van de oorzaak geeft gelijktijdig informatie over de kans op vóórkomen of herhaling. Een groot deel van de afwijkingen is lethaal.

De sensitiviteit en de specificiteit van echoscopisch onderzoek hangen in hoge mate af van de soort aandoening, van de kwaliteit van de gebruikte apparatuur, alsmede van de ervaring en de voor het onderzoek beschikbare tijd van degene die het onderzoek uitvoert. Voor screening op congenitale hartafwijkingen geldt bij verhoogd risico en optimale omstandigheden een hoge sensitiviteit (97%) en specificiteit (98%). Wanneer echter de hele populatie wordt gescreend, zijn sensitiviteit en specificiteit zeer teleurstellend. Bij afwijkingen van het urogenitaal systeem kan het percentage ten onrechte gestelde diagnoses oplopen tot meer dan vijftig.

---



De meest recente ontwikkeling is onderzoek in het eerste trimester van de zwangerschap, dat kan wijzen op numerieke chromosoomafwijkingen. Dit soort onderzoek kan, eventueel in combinatie met ander risicoschattend onderzoek, in de toekomst mogelijk als basis dienen voor invasieve diagnostiek.

Het vroegtijdig ontdekken van aangeboren afwijkingen kan om veel redenen van belang zijn. In sommige gevallen is de vroegtijdige aantoning van belang voor een optimaal pre- en postnataal beleid. In andere gevallen kan verder onderzoek leiden tot een juiste prognosestelling. Bij lethale afwijkingen kunnen dan zinloze opnamen en behandelingen of ingrepen worden voorkomen. Ook stelt het ouders in staat om bij ernstige afwijkingen te kiezen voor een afbreking van de zwangerschap.

Als nadeel is, behoudens de hiervoor reeds genoemde diagnostische onzekerheden, een toenemende medicalisering van de zwangerschap bij een te ruime indicatiestelling te noemen.

Het echoscopisch onderzoek maakt duidelijk dat er voor onderzoek op erfelijke afwijkingen methoden zijn die niet bestaan uit een bloed- of DNA-test en die al deel uitmaken van gevestigde onderzoekspraktijk.

---

## 2 Congenitale hypothyreoïdie

Congenitale hypothyreoïdie (CHT) is een aangeboren aandoening. De ziekte wordt veroorzaakt door een tekort aan schildklierhormoon (T<sub>4</sub>). Het defect kan zowel zijn gelegen in de schildklier zelf (primaire CHT), als in organen die de schildklier tot productie van het hormoon moeten aanzetten (congenitaal thyreotropine-deficiëntiesyndroom: CTDS) via schildklier-stimulerend-hormoon (TSH). Een sterk verlaagd gehalte aan T<sub>4</sub> kan leiden tot ernstige mentale retardatie, gedrags- en motorische stoornissen. Omdat de symptomen weinig specifiek zijn en zich geleidelijk ontwikkelen, werd de diagnose vroeger veelal pas in een laat stadium gesteld. Bij tijdige ontdekking kan behandeling met hormoonpreparaten de mentale retardatie vrijwel voorkómen en worden slechts bij ernstige tekorten aan T<sub>4</sub> milde motorische stoornissen gezien.

In Nederland komt primaire CHT met een frequentie van 1:3400 voor bij pasgeborenen en CTDS met een frequentie van 1:25 000. De diagnose wordt gesteld door een kinderarts.

Na aanvankelijk onderzoek in een proefregio wordt sinds 1 januari 1981 in Nederland landelijk gescreend op CHT en CTDS. Het deelnamepercentage is hoog (99,5% van alle levendgeborenen). De screening wordt neonataal uitgevoerd door bloed van pasgeboren kinderen te onderzoeken op het gehalte aan T<sub>4</sub> en op geleide daarvan op het gehalte aan TSH. Bij ruim 1% van de kinderen is een tweede hielprik nodig. De bloedafname behoort plaats te vinden op de 6e, 7e of 8e levensdag. Een te laag gehalte wijst op een aangeboren stofwisselingsziekte. In de periode 1981-1991 zijn 10 165 per-

---

sonen (0,57% van de onderzochte populatie) voor nadere diagnostiek doorverwezen naar een kinderarts. Bij 582 van hen is een aangeboren stofwisselingsziekte vastgesteld (529 CHT en 53 CTDS). Het opsporingspercentage voor CHT ligt hoog (99), dat voor CTDS is lager (74).

Het doel van de screening, preventie van de gevolgen van de aandoening door tijdige behandeling, wordt vooral voor CHT bereikt. Opsporing van een hoger percentage van de patiënten met CTDS is alleen mogelijk ten koste van verwijzing van meer personen naar vervolgonderzoek. Het huidige hoge aantal verwijzingen waarbij geen sprake is van een aangeboren aandoening, wordt echter al als een belangrijk nadeel van de screening aangemerkt. De verwijzing veroorzaakt bezorgdheid bij de betreffende ouders en is een belasting van de gezondheidszorg.

---

### **3 Down-syndroom**

Het Down-syndroom (trisomie 21) gaat gepaard met een ernstige verstandelijke handicap en kan gecombineerd zijn met een aantal kenmerkende afwijkingen in sommige orgaansystemen (bijvoorbeeld hart, twaalfvingerige darm). Boven het veertigste levensjaar ontwikkelen veel patiënten de ziekte van Alzheimer. Bij het Down-syndroom is in de meeste gevallen (96%) sprake van een los extra chromosoom 21 (niet-erfelijke vorm). Bij 4% is sprake van een chromosoomtranslokatie, waarbij (een deel van) het extra chromosoom 21 vast zit aan een ander chromosoom. Beide afwijkingen kunnen worden vastgesteld via onderzoek van de chromosomen in foetaal celmateriaal. Bij 1% van de patiënten wordt bij één van de ouders een gebalanceerde chromosoomtranslokatie gevonden (erfelijke vorm). De levensverwachting is sterk afhankelijk van het medisch beleid ten aanzien van eventuele bijkomende aangeboren afwijkingen.

De frequentie van het Down-syndroom bij de geboorte wordt geschat op 1:750. Dit betekent dat in ons land, zonder prenatale screening, jaarlijks de geboorte van ongeveer 270 kinderen met dit syndroom te verwachten is. Ongeveer 25% hiervan wordt geboren uit moeders die ten minste 36 jaar zijn. In deze leeftijdsgroep is sprake van een hoger risico. De kans op het vinden van een trisomie 21 in deze indicatiegroep is afhankelijk van de leeftijd en stijgt van ongeveer 1:300 bij 36 jaar tot ongeveer 1:30 bij 45 jaar. Daarom geldt de leeftijd boven 36 jaar van de moeder als een indicatie voor het verrichten van prenataal chromosoomonderzoek. Een tweede groep met indicatie voor dit onderzoek zijn zwangerschappen waarbij één van de ouders drager is van een gebalanceerde chromosoomtranslokatie (waarbij chromosoom 21 betrokken is). Ook paren die al eerder een kind met Down-syndroom hebben verwekt, komen in aanmerking voor prenataal chromosoomonderzoek vanwege een licht verhoogde herhalingskans (1 à 2%). Ten slotte is ook bij vrouwen bij wie echoscopisch afwijkingen zijn vastgesteld die kunnen passen bij Down-syndroom chromosoomonderzoek geïndiceerd.

---

De sensitiviteit en de specificiteit van het chromosoomonderzoek zijn hoog (bijna 100 %).

De huidige situatie van opsporing is niet ideaal. Driekwart van de patiënten wordt geboren uit vrouwen die niet tot de groep met een erkend verhoogd risico behoren. Sommigen pleiten er daarom voor de doelgroep voor het diagnostisch onderzoek op een andere manier vast te stellen.

Door middel van het bepalen van een drietal merkstoffen (de zogenoemde triple test) in het bloed van de moeder in de 15-18e week van de zwangerschap kan men, in combinatie met de leeftijd van de moeder, bij een correct vastgestelde duur van de zwangerschap, voor elke zwangere een individuele schatting maken van haar kans op de geboorte van een kind met het syndroom van Down. Als men de mogelijkheid tot diagnostisch vervolgonderzoek aanbiedt aan diegenen die een risico hebben dat ten minste gelijk is aan het risico van 36-jarige vrouwen, komt ongeveer 5% van de onderzochte vrouwen in aanmerking voor vervolgonderzoek. Dit onderzoek bestaat uit een chromosoomonderzoek in vruchtwatercellen. Bij 69 van de 70 van deze vrouwen zal het vervolgonderzoek uitwijzen dat de vrucht niet is aangedaan. Langs deze weg kan circa 60% van de zwangerschappen met een kind met Down-syndroom worden gedetecteerd. De sensitiviteit is leeftijdsafhankelijk.

Ook aan de triple test kleven nadelen. Nog steeds wordt circa 40% van de kinderen met Down-syndroom gemist. Dit gegeven stelt hoge eisen aan de voorlichting rond de toepassing van de test. Het is de vraag of de risicoschatting op begrijpelijke wijze aan mensen is over te brengen. Bovendien moet in de voorlichting doorklinken dat aan het verrichten van een amnionpunctie, welke bij een aangetoond verhoogd risico nodig is voor het uitvoeren van nadere diagnostiek, een kans op miskraam is verbonden. De uitslag van de test veroorzaakt bij zo'n 5% van de onderzochte vrouwen op zijn minst tijdelijke ongerustheid. Een ander nadeel is dat de toepassing van de test op dit moment beperkt is tot het tweede trimester van de zwangerschap.

---

#### **4 Duchenne spierdystrofie en Becker spierdystrofie**

Duchenne-spierdystrofie (DMD) en Becker-spierdystrofie (BMD) zijn geslachtsgebonden erfelijke ziekten met een progressief beloop, die samenhangen met mutaties in eenzelfde gen op het X-chromosoom. DMD manifesteert zich vanaf het tweede tot vierde levensjaar met loopstoornissen door zwakte van de bekkengordel- en bovenbeenspieren, maar de ziekte breidt zich geleidelijk uit naar de armspieren en het spierstelsel van nek en ademhaling. Ook de hartspier is vaak aangedaan. Rond het elfde levensjaar raken de kinderen op een rolstoel aangewezen en rond het twintigste levensjaar overlijden zij door onvoldoende ademhaling en werking van het hart. Ruim eenderde van de kinderen vertoont ook verstandelijke achterstand. Bij eenderde van de patiënten is er geen sprake

---

van een erfelijk belaste familie. Een nieuwe mutatie, die in tweederde van de gevallen al is opgetreden bij de moeder, is dan verantwoordelijk voor de ziekte.

BMD verloopt milder. De eveneens progressieve klinische verschijnselen en de leeftijd waarop deze manifest worden lopen meer uiteen dan bij het uniforme beeld van DMD. De ziekte kan zich uiten door spierkrampen alleen, maar ook door uitgesproken spierzwakte. De hartspier is eveneens vaak aangedaan, onafhankelijk van de mate van spierzwakte of de leeftijd.

DMD komt voor bij één op de 3500-4000 pasgeboren jongens. Ernstige vormen van BMD komen minder vaak voor (1:17 000). Voor de mildere vormen van BMD bestaat twijfel over de frequentie van voorkomen.

De diagnose Duchenne- of Becker-spierdystrofie werd tot voor kort gesteld op grond van het klinische beeld, het beloop van de ziekte, de sterk verhoogde activiteit van het enzym creatine kinase (CK) en de histologische bevindingen in een spierbiopsie. Het was niet mogelijk een onderscheid te maken tussen beide vormen. Dat kan momenteel wel dankzij gecombineerd DNA-onderzoek en analyse van het betrokken eiwit.

De hoge mutatiefrequentie, waardoor er bij eenderde van de patiënten geen sprake is van een erfelijke familiebelasting, de soms late diagnose-leeftijd (tot 5 à 6 jaar) en het lange en belastende pre-diagnostisch traject bij nieuw optredende gevallen, zijn samen aanleiding tot het overwegen van neonatale screening van alle jongens op DMD. Vooral het feit dat de moeder in tweederde van deze gevallen de draagster is van de nieuwe mutatie en zij dus 50% kans heeft om deze ook door te geven aan een eventuele andere zoon, speelt hierbij een grote rol. Voorts kunnen er ook in de rest van de familie draagsters zijn aan wie op deze wijze tijdig onderzoek kan worden aangeboden. Daarnaast zijn de trend naar kleinere gezinnen en families en de grotere mobiliteit van belang. Deze leiden tot minder bekendheid met een mogelijke erfelijke belasting, waardoor ook bij familiale overdracht soms aanzienlijke diagnostische vertraging optreedt.

Neonatale screening op DMD van alle jongens kan gebeuren door bloed, dat is verkregen via een hielprik tussen de derde dag en een maand na de geboorte, te onderzoeken op het gehalte aan het enzym creatine kinase (CK). Vindt men een verhoogde waarde dan kan de bepaling in het hetzelfde monster worden herhaald, waarbij men tevens kan vaststellen of de verhoging wordt veroorzaakt door CK dat zijn oorsprong in spieren vindt. Een verhoogde waarde die ook in een tweede bloedmonster wordt bevestigd, duidt vrijwel zeker op een spierdystrofie. Voordat men kan overgaan tot nadere diagnostiek moet men de ouders voorlichten over erfelijke spierziekten en is verder onderzoek nodig. De bepaling in het eerste monster geeft bij 0,02 tot 0,2% van de onderzochte kinderen ten onrechte een verhoogde CK-waarde aan; deze worden niet bevestigd in het tweede monster. Gegevens over sensitiviteit en specificiteit zijn nog niet met zekerheid te geven. Het tot nu toe verrichte experimentele onderzoek heeft daarvoor nog een te korte looptijd. Op statistische gronden kan evenwel worden vastgesteld dat het over-

---

grote deel van de patiënten bij wie zich DMD zal ontwikkelen, wordt gevonden. Tevens wordt een aantal kinderen gevonden bij wie zich een ernstige vorm van BMD zal ontwikkelen .

Daadwerkelijke behandeling van beide vormen van spierdystrofie is vooralsnog niet mogelijk. Het belang van de test is gelegen in de meer reële inschatting bij de ouders van het vermogen van het kind. Ook biedt de test hen mogelijkheden tot weloverwogen gezinsplanning, terwijl zij diagnostische complicaties en vertraging voorkomt en mogelijkheden geeft om de zorg voor het kind tijdig te plannen.

---

## 5 Erfelijke vorm van borstkanker

In Nederland wordt per jaar bij meer dan 7000 vrouwen de diagnose borstkanker gesteld, waarvan ongeveer 20% overlijdt aan de gevolgen van de ziekte. Ongeveer 350 tot 560 van de 7000 patiënten die jaarlijks borstkanker ontwikkelen heeft hiervoor een erfelijke predispositie.

Sinds eind 1991 is bekend dat twee verschillende genen bij borstkanker een rol spelen. Eén van deze genen (p53) blijkt te zijn gemuteerd in families met het Li-Fraumeni syndroom, een overigens zeldzame aandoening. Van veel groter belang is het BRCA-1 gen op de lange arm van chromosoom 17. Dit gen is betrokken in ongeveer 45% van de families met alleen mammacarcinoom en in bijna 100% van de families met zowel mamma- als ovariumcarcinoom. Mutaties in het gen erven autosomaal dominant over. Voor draagsters van mutaties is het levenslange risico om borstkanker te ontwikkelen 85%. Volgens Amerikaanse schattingen zou ongeveer 1:200 vrouwen draagster van een mutatie zijn. Kort voor het uitkomen van dit advies werd de lokalisatie beschreven van een derde gen dat bij de erfelijke vorm van borstkanker is betrokken. Het wordt BRCA-2 genoemd en ligt op chromosoom 13 (Woo94)

Het ziet er naar uit dat het binnen 1 à 2 jaar mogelijk zal zijn om in een groot deel van de families met erfelijke borstkanker via een DNA-test uitsluitel te geven over het genetisch risico. Ook is het dan in principe mogelijk om in een veel groter deel van de bevolking een genetische screening uit te voeren op dragerschap van mutaties in het BRCA-1 en BRCA-2 gen. Hoewel het nu nog te vroeg is om uitspraken te doen over testeigenschappen als sensitiviteit en specificiteit, staat al wel vast dat deze vroegtijdige opsporing voor slechts een gering percentage van de gevallen van borstkanker op zal gaan. Omdat borstkanker echter zo veel voorkomt, zullen de absolute aantallen vrouwen die het betreft aanzienlijk zijn. Volgens de gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek waren er op 1 januari 1993 in Nederland ruim 2.8 miljoen vrouwen tussen de 25 en 50 jaar. Ruim 14 000 hiervan zouden draagster van de risicovorm van het BRCA-1 of BRCA-2 gen kunnen zijn en dus voor genetische counseling en verdere be-

handeling in aanmerking komen. Voor geïdentificeerde gendraagsters is er thans een aantal handelingsopties.

De meest radicale behandeling betreft tweezijdige borstamputatie, eventueel gecombineerd met tweezijdige verwijdering van de eierstokken bij vrouwen uit families waarin ook ovariumcarcinoom voorkomt. Dit zijn verregaande ingrepen waarvan de doeltreffendheid nog geenszins vaststaat (Dur93) die, zeker bij jongere vrouwen, psychologisch zeer belastend zijn.

Echter, intensieve, continuerende screening met mammografie wordt eveneens als zeer belastend ervaren, onder andere vanwege het voortduren van de onzekerheid of zich niet toch een tumor zal ontwikkelen. Voorlopige resultaten van een dergelijke screening wijzen overigens op een gunstig effect op de overleving in een aantal Nederlandse families (Vas94).

Hormonale chemopreventie is een derde optie. Hierover zijn nog weinig gegevens bekend. Wel is een significante reductie gevonden in de incidentie van carcinomen in de andere borst bij patiënten die reeds eerder een mammocarcinoom hadden ontwikkeld.

Vroegtijdige herkenning van de risicogroep in combinatie met preventieve of profylactische maatregelen kan naar verwachting voor deze groep een belangrijke reductie in mortaliteit en morbiditeit teweegbrengen. Aan de negatieve kant van de balans staat echter het feit dat een groot deel van de vrouwen die op genetische predispositie zullen worden gescreend en die deze niet blijken te hebben, op latere leeftijd toch borstkanker zullen krijgen. Dit komt doordat erfelijke predispositie maar bij zo'n klein deel van de gevallen van borstkanker een rol speelt. Een screeningsprogramma wordt pas zinvol als een voldoende groot percentage van de mutaties kan worden gevonden. Wel mag men verwachten dat de mutaties met de meest ernstige consequenties het eerst zullen worden gevonden omdat het onderzoek vooral gebeurt met materiaal van duidelijk erfelijk belaste families. Een derde factor betreft de belasting die de handelingsopties met zich brengen. Die wegen extra zwaar omdat de screeningstest bij deze ziekte, ongeacht sensitiviteit en specificiteit, niet absoluut kan voorspellen of de ziekte zich zal ontwikkelen en op welke leeftijd dat zal gebeuren. De keuze uit de handelingsopties zal dus vanuit een situatie van onzekerheid moeten worden gemaakt en derhalve veel en duidelijke counseling vergen.

---

## **6 Familiaire hypercholesterolemie**

Hyperlipidemie (een te hoog gehalte aan cholesterol of triglyceriden in verschillende lipoproteïne-fracties in het bloed) komt veel voor in de bevolking en vormt één van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Naar schatting eenderde van de bevolking zal aan hart- en vaatziekten overlijden. De genetische achtergrond van hyperlipidemie is niet volledig bekend. Uit onderzoek is duidelijk dat een groot aantal genen

---

een rol speelt. Men kan onderscheid maken tussen monogenetische en polygenetische vormen. Een belangrijke monogenetische vorm is de familiale hypercholesterolemie (FH).

FH berust op een defect in het gen dat de aanmaak regelt van een celreceptor die een bepaalde lipoproteïne-fractie (LDL) kan binden. Door het defect stapelt die fractie zich op in het bloed. De hoeveelheid LDL kan variëren van normaal tot sterk verhoogd. Dit veroorzaakt atherosclerose en een sterk verhoogde kans op een hart- en herseninfarct.

De overerving van het defect is autosomaal dominant. De frequentie van patiënten in ons land is 1:500. Dit betekent dat er in Nederland naar schatting 30 000 patiënten zijn.

Het opsporen van risicodragers kan langs biochemische of moleculair-genetische weg plaatsvinden. Biochemisch worden totaal cholesterol en triglyceriden bepaald. Wanneer de hoeveelheden bepaalde grenzen overschrijden, is er een kans dat de betrokken persoon gendrager is. Moleculair-genetisch gaat men binnen de familie van een patiënt na, via koppelingsonderzoek of het vaststellen van mutaties, of familieleden het gendefect al of niet dragen. Er zijn meer dan 100 verschillende mutaties in het LDL-receptorgen beschreven. Doordat geen van de mutaties duidelijk het meest frequent voorkomt, leent de mutatie-analyse zich niet eenvoudig voor toepassing buiten het kader van aangedane families. De sensitiviteit en specificiteit van het biochemische onderzoek is vrij laag; afwijkende waarden komen voor zonder dat er sprake is van LDL-receptordefecten en andersom. Het moleculair-genetische onderzoek in de context van de aangedane families heeft wel een hoge sensitiviteit en specificiteit.

Vroege identificatie van gendragers is nodig voor een optimale behandeling. Er zijn goede cholesterol-verlagende middelen. Het verlagend effect varieert echter en regelmatig vindt men personen bij wie een middel niet werkt. De behandeling is levenslang. Een dieet werkt onvoldoende; dit in tegenstelling tot enkele andere vormen van hyperlipidemie. Bij homozygoten (10 tot 20 personen in ons land) is een behandeling met medicamenten niet voldoende. Bij hen worden levertransplantaties en verversing van bloed (plasmaferese) toegepast.

---

## 7 Fenyلكetonurie

Fenyلكetonurie (PKU) is een aangeboren autosomaal recessief overervende aandoening. De ziekte wordt veroorzaakt door een enzymdefect. Onbehandeld leidt de ziekte bij het kind geleidelijk tot onomkeerbare schade aan het centraal zenuwstelsel en een ernstige verstandelijke handicap. Bij tijdige ontdekking kan een langdurig dieet het optreden van schade voorkómen. Het huidige standpunt in ons land is dat het dieet bij voorkeur levenslang moet worden voortgezet.

---

In Nederland komt de aandoening met een frequentie van 1:18 000 voor bij pasgeborenen. De diagnose wordt, vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en de gecompliceerdheid van de behandeling, in een academisch centrum gesteld.

Sinds 1 september 1974 wordt in Nederland landelijk gescreend op PKU. Het deelnamepercentage is hoog (99,3% van alle levendgeborenen). De screening wordt neonataal uitgevoerd door bloed van pasgeborenen te onderzoeken op het gehalte aan fenylalanine. De bloedafname behoort plaats te vinden op de 6e, 7e of 8e levensdag. Een te hoog gehalte wijst op een aangeboren stofwisselingsziekte. Naast PKU worden bij vervolgonderzoek nog twee andere zeldzame ziekten gediagnostiseerd die eveneens behandelbaar zijn. Dit zijn vormen van hyperallaninemie. Ondanks de lage frequentie waarmee de drie ziekten gezamenlijk vóórkomen bij pasgeborenen (1:16 000), is de voorspellende waarde van een gevonden te hoog gehalte aan fenylalanine hoog: 48% van de opgespoorde kinderen moet worden behandeld. Gedurende de eerste 15 jaar van de screening zijn in ons land langs deze weg 158 kinderen met een aangeboren stofwisselingsziekte opgespoord. Bij drie kinderen werd de diagnose gemist.

Het doel van de screening, het voorkómen van mentale retardatie, wordt in belangrijke mate bereikt. Van de PKU-patiënten van vijf jaar en ouder blijkt 90% regulier en 10% speciaal onderwijs te volgen. Geen van de verwezen patiënten verblijft in een zwakzinnigeninrichting. Het nut van neonatale screening op PKU is internationaal onomstreden.

---

## 8 Fragiele-X syndroom

Het fragiele-X syndroom is de meest vóórkomende oorzaak van familiale, belemmerde geestelijke ontwikkeling (familiaire mentale retardatie). Het vertoont X-chromosomale overerving met een aantal bijzondere kenmerken: ongeveer 35% van de draagsters heeft een milde tot matige mentale retardatie en overdracht van de mutatie naar draagster-vrouwen blijkt ook mogelijk te zijn via een gezonde man. Naast de belemmerde geestelijke ontwikkeling komen ook fysieke afwijkingen en gedragsproblemen voor. Jongens met het syndroom volgen in het algemeen een school voor zeer moeilijk lerende kinderen. Zij verblijven veelal thuis, al is soms uithuisplaatsing nodig in verband met angst- en woedeaanvallen. Op volwassen leeftijd wonen ze in gezinsvervangende tehuizen, andere instellingen voor verstandelijk gehandicapten of bij de ouders. Sommigen gaan overdag naar de sociale werkplaats. Vrouwen met het syndroom zijn vaak lichter verstandelijk gehandicapt dan aangedane mannen. Zij zullen, afhankelijk van hun niveau, onder begeleiding of zelfstandig wonen.

De prevalentie van aangedane mannen in de westerse samenleving wordt geschat op 1:1250 en van aangedane vrouwen 1:2000. Tot voor kort was diagnostiek alleen mogelijk via chromosoomonderzoek.

---



Een grote vooruitgang in de diagnostiek is de recente identificatie van het gen dat bij het syndroom is betrokken. Dit gen blijkt in verschillende vormen voor te komen. In de normale vorm bevat het gen een herhaling van de nucleïnebase-volgorde CGG die ligt tussen 6 en 54. Bij patiënten met het fragiele-X syndroom is deze herhaling groter dan 200. Bij gezonde mannelijke dragers vindt men een herhaling tussen 52 en 200. Dit wordt een premutatie genoemd. Met behulp van directe DNA-analyse is het mogelijk het aantal herhalingen in het gen te bepalen, zodat men op een eenvoudige en betrouwbare manier patiënten en draagsters van zowel volledige als premutaties kan identificeren. In onderstaand schema zijn de mogelijkheden voor overdracht weergegeven.

Als men bevolkingsonderzoek overweegt, zal dit gericht moeten zijn op het vaststellen en informeren van de vrouwelijke draagsters. Een gezonde mannelijke drager krijgt namelijk altijd gezonde kinderen, al kunnen dochters draagster zijn. De informatie betreft de handelingsopties als men kinderen wil. Een bevolkingsonderzoek kan zich zowel op de preconceptionele als op de prenatale fase richten. Als nadeel van de prenatale fase geldt de complexiteit van de informatie en de mogelijk belastende consequenties bij vaststelling van dragerschap. In de preconceptionele fase is de doelgroep echter moeilijker te benaderen.

---

## **9 Infantiele spinale spieratrofie (ziekte van Werdnig-Hoffmann)**

Deze autosomaal recessieve aandoening is de meest dramatische vorm van een groep aandoeningen van de motorische voorhoorncellen in het ruggemerg en een deel van de hersenstam. Spierzwakte en -slapte zijn bij alle vormen karakteristieke kenmerken, maar kunnen verschillen qua tijdstip van optreden en ernst. Bij de infantiele vorm zijn deze verschijnselen soms al bij de geboorte aanwezig, maar treden in ieder geval voor de leeftijd van 6 maanden op. Er is dan sprake van een stilstand in de motorische ontwikkeling. Zitten, als motorische mijlpaal, wordt nooit bereikt. Naast spierzwakte in de ledematen en romp treden ook slikstoornissen op. De behandeling is slechts op symptoombestrijding gericht en de meeste kinderen overlijden voor het tweede levensjaar aan een longontsteking.

De diagnose wordt gesteld op het klassieke klinische beeld, aangevuld met elektromyografie en histologisch onderzoek van spierweefsel.

De frequentie van patiënten bij de geboorte bedraagt ten minste 1:20 000. De afwijkende erfelijke eigenschap is door beide ouders overgedragen.

In 1990 is het gen dat verantwoordelijk is voor deze ziekte op chromosoom 5 gelokaliseerd, maar de structuur zelf is nog niet bekend. Geschat wordt dat circa 5% van de mensen in families waarin infantiele spieratrofie voorkomt geen koppeling vertoont met chromosoom 5. Er is dus sprake van genetische heterogeniteit. Verwacht mag worden

---

dat binnen afzienbare termijn het verantwoordelijke gen en de daarin optredende mutaties geïdentificeerd kunnen worden. Aangezien directe analyse van de mutatie nu nog niet mogelijk is, moet de grootst mogelijke zorgvuldigheid worden betracht bij de diagnose. In 1991 zijn hiertoe internationale afspraken over in- en exclusiecriteria gemaakt.

Dankzij sterk informatieve merkers aan weerszijden van het gen is het mogelijk prenatale diagnostiek te verrichten in families met een kind dat lijdt aan deze aandoening, ook als het kind reeds is overleden, mits lichaamsmateriaal bewaard is gebleven. Het koppingsonderzoek in chorionvlokken of amnioncellen in het vruchtwater kan plaatsvinden met een nauwkeurigheid van meer dan 99%.

## 10 Kanker van de dikke darm

Binnen het ziektebeeld kanker van de dikke darm bestaat een duidelijk omschreven erfelijke aandoening die bekend staat onder de naam polyposis coli of familiale adenomatuze polyposis (FAP). Deze aandoening erft autosomaal dominant over.

Polyposis coli wordt gekenmerkt door talrijke poliepen in de dikke- en de endeldarm. Deze poliepen ontstaan doorgaans al tussen het 10e en het 14e levensjaar. Zonder ingrijpen is de kans op maligne ontanding van één of meer poliepen vrijwel 100%. Bij onbehandelde patiënten geven de poliepen klachten vanaf het 25e tot 30e levensjaar

	Draagster		Nageslacht	
1	premutatie	A	premutatie	allen gezond
2	mutatie	B	mutatie	alle jongens aangedaan deel meisjes aangedaan

door de maligne ontanding en zij leiden tot de dood rond het 35e levensjaar. De aandoening komt voor bij ongeveer 1:7500 personen in de Nederlandse populatie.

Doordat de ziekte familiair vóórkomt, is het gebruikelijk bij eerstegraads familieleden van een patiënt vanaf het 10e jaar eens per 2 á 3 jaar een endoscopisch darmonderzoek te verrichten en eventueel gevonden poliepen te verwijderen. Langs deze weg wordt de mortaliteit teruggedrongen, al blijft tussentijdse ontwikkeling van maligne tumoren mogelijk. De enige behandelingsmogelijkheid is thans het weghalen van de dikke darm voordat poliepen maligne ontanderen, dat wil zeggen op een relatief jonge leeftijd: rond het 18e tot 20e jaar. Voor gemiddeld de helft van deze mensen is dit regelmatige onderzoek eigenlijk niet nodig omdat zij de erfelijke aanleg niet bezitten. Door de lokali-

satie en isolatie van het gen (APC) is het thans mogelijk bij de meeste aangedane families de eerstegraads verwanten te onderzoeken op de aanwezigheid van het gen door middel van koppelingsonderzoek of de bepaling van mutaties. Ook dit onderzoek zou tussen het 10e en het 14e levensjaar plaats kunnen vinden. De betrouwbaarheid van deze DNA-diagnostiek is groter dan 99% voor het koppelingsonderzoek en 100% voor de directe detectie van mutaties. In ons land heeft men reeds enige ervaring met deze screening opgedaan.

Het voordeel van screening binnen aangedane families is dat de endoscopieën kunnen worden beperkt tot personen met een erfelijke aanleg. Screening buiten aangedane families ligt niet voor de hand. Zowel het duidelijk familiair vóórkomen, als de relatief lage frequentie van de aandoening pleiten daartegen. Screening binnen families is echter niet vrij van problemen. Het vroegtijdig vaststellen van de aan- of afwezigheid van de aanleg kan een zware psychische belasting betekenen. Mede om die reden is het van belang het onderzoek niet op te jonge leeftijd te verrichten. Bij de toegang tot arbeid en verzekering behoeven zich geen problemen voor te doen. De gerichte regelmatige onderzoeken en eventuele andere preventieve maatregelen verkleinen immers het risico.

Een tweede vorm van erfelijke darmkanker, die niet met poliepvorming te maken heeft, de hereditaire non-polyposis coli (HNPPC), komt in vergelijkbare frequentie in de bevolking voor. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat deze ziekte kan worden veroorzaakt door mutaties in minstens vier verschillende genen, waarvan de twee hoofdoorzaken ongeveer 40 en 30% bijdragen. Het opsporen van verantwoordelijke mutaties is dus complex, en het correleren van ziekte aan het verantwoordelijk gen zal vooralsnog slechts bij families van voldoende grootte mogelijk zijn. Op termijn kunnen andere vormen van moleculaire diagnostiek dit beeld veranderen, in welk geval ook voor deze aandoening screening kan worden overwogen in verband met de mogelijke therapeutische opties.

---

## 11 **MCAD, een ziekte van de vetzuur-stofwisseling**

Een autosomaal recessief overervende ziekte van de vetzuur-stofwisseling is de zogenoemde MCAD-deficiëntie (deficiëntie van het enzym 'midden-keten acyl-co-enzym A dehydrogenase'). De aandoening gaat gepaard met een grote kans op ontsparing van de stofwisseling met toenemende lethargie, vooral tijdens vasten en bij koorts, en uiteindelijk coma en overlijden. Het ziektebeeld wordt verantwoordelijk gehouden voor 2% van de gevallen van wiegedood. Symptomen treden vooral op op een leeftijd tussen 5 en 24 maanden. De kans op overlijden is het hoogst tussen de 15e en 26e levensmaand.

In de Verenigde Staten, Denemarken en Engeland is de prevalentie bij de geboorte respectievelijk 1:28 000, 1:40 000 en 1:19 600. Over de prevalentie bij de geboorte in ons

---

land zijn geen gegevens bekend. Wel zijn er in Nederland opmerkelijk veel patiënten (55/15 miljoen; Engeland 34/55 miljoen; Denemarken 3/5 miljoen; Duitsland 17/75 miljoen).

Tot voor kort kon de diagnose alleen worden gesteld via onderzoek van bloed en urine, afgenomen tijdens crisissituaties of via een zogenoemde provocatie-test. Na beide onderzoeken is nog een bevestiging van de diagnose door enzym-onderzoek nodig. Thans is het MCAD-gen geïdentificeerd en zijn enkele mutaties bekend die met het ziektebeeld samenhangen, waarvan één vaak vóórkomt (bij 99% van de patiënten en 90% van de heterozygoten).

Als de frequentie van MCAD-deficiëntie in ons land inderdaad hoog blijkt te zijn, kan worden overwogen om pasgeborenen op deze levensbedreigende, maar goed te behandelen ziekte te screenen. De screening kan worden uitgevoerd met bloed dat is verkregen via de hielprik. Bij een dergelijke screening zal ruim 80% van de patiënten direct worden opgespoord en 19% na aanvullend onderzoek.

Is de diagnose eenmaal gesteld, dan kunnen ziekteverschijnselen worden voorkomen door het vermijden van langdurige perioden met een geringe voedselopname, door te zorgen voor voldoende suikers in de voeding tijdens ziekten die met koorts gepaard gaan, door het beperken van vet in de voeding en door extra toediening van vitamine B2 en carnitine.

Naast deze voordelen is er een probleem dat nog moet worden opgelost. Omdat meer mutaties bij het ziektebeeld zijn betrokken zal, afhankelijk van het aantal mutaties waarop kan worden gescreend, een deel van de patiënten niet via de screening zelf ontdekt kunnen worden. Nader onderzoek van degenen bij wie slechts één mutatie wordt aangetroffen kan het aantal niet-ontdekte patiënten verkleinen. Als dit onderzoek in hetzelfde bloedmonster kan worden gedaan (moleculair, biochemisch) is het probleem opgelost. Zolang dit niet kan moeten alle personen waarbij slechts één mutatie wordt gevonden (1:40 tot 1:60) worden benaderd voor nader onderzoek. Een en ander kan repercussies hebben op de bereidheid van ouders om met de hielprik in te stemmen en daardoor de opsporing van fenyلكetonurie en congenitale hypothyroïdie negatief beïnvloeden.

---

## 12 Myotone dystrofie

Deze autosomaal dominant overervende aandoening is de meest frequent voorkomende spierdystrofie bij volwassenen. Naast spierdystrofie kunnen afwijkingen aan diverse andere organen optreden. Draggers van de genetische afwijking ontwikkelen de ziekte met zekerheid. Het tijdstip waarop dit gebeurt en de ernst vertonen een grote variatie. Bij de congenitale of infantiele vorm zijn de verschijnselen van spierzwakte vlak na de geboorte vaak zo ernstig dat het kind al na enkele dagen overlijdt. Deze vorm komt uitsluitend voor als het afwijkende gen via de moeder overerft. Begint de ziekte op kinderleeftijd,

---

dan wordt het klinische beeld voornamelijk bepaald door mentale retardatie, zij het dat er dan ook wel degelijk sprake is van spierzwakte. Bij het volwassen type worden de eerste ziekteverschijnselen op de leeftijd van twaalf tot vijftig jaar manifest. Spierzwakte is hierbij in de regel langzaam progressief. Bij een ziektebegin op vroeg-volwassen leeftijd zijn mannen meestal onvruchtbaar. De levensverwachting wordt bepaald door het optreden van acute hartstilstand en ademhalingsstoornissen, meestal als complicatie bij algehele anaesthesie. Het late type begint pas op oudere leeftijd (boven 50 jaar) en manifesteert zich dan vaak uitsluitend door staar.

In de bevolking komt de ziekte bij 1:20 000 personen voor. Bij de geboorte erft 1:8000 personen de genetische aanleg.

De mutatie die verantwoordelijk is voor myotone dystrofie ligt op chromosoom 19 en bestaat uit een abnormaal sterke herhaling van een drietal nucleotiden (CTG). De diagnose wordt gesteld op het klassieke klinische beeld, eventueel aangevuld met elektro-myografisch en oogheelkundig onderzoek. Klachtenvrije dragers van een genmutatie kunnen op die manier met 92% zekerheid worden herkend. DNA-onderzoek verhoogt die zekerheid tot 100%. Het diagnostisch onderzoek vindt uitsluitend plaats binnen families met een erfelijke belasting.

Het is echter vast komen te staan dat de meeste mutaties zich gedurende vele generaties langzaam ontwikkelen naar een instabiel voorstadium van 50 tot 80 CTG-tripletten, waarna het klinisch beeld zich in één of twee generaties binnen de familie manifesteert. Op grond van deze gegevens rijst de vraag of in bepaalde gebieden waar de ziekte frequent voorkomt wellicht actief naar dragers van een instabiel gen zou kunnen worden gezocht. Het argument pro is dat de aandoening ernstig is en vrij vaak in onbelaste familietakken verschijnt, doordat de premutatie lang onopgemerkt blijft. Daar staat echter tegenover dat er geen duidelijk onderscheid is tussen normale en instabiele genen en dat de handelingsopties thans beperkt zijn tot gezinsplanning. De therapeutische mogelijkheden reiken thans niet verder dan symptomatische en ondersteunende maatregelen.

---

## 13 Neuraalbuisdefecten

Verstoring van het sluitingsproces van de neurale buis tijdens de embryonale ontwikkeling kan leiden tot anencefalie of spina bifida, afhankelijk van de plaats van het sluitingsdefect.

*Anencefalie* is een lethale afwijking die voor of kort na de geboorte tot de dood leidt. Het aantal nieuwe gevallen van anencefalie in Nederland werd in 1988 geschat op 75 per jaar (GR88).

De ernst van *spina bifida* is afhankelijk van de omvang van de stoornis van de sluiting. Vaak is operatieve sluiting van het defect nodig om te voorkomen dat de patiënt

---

in de eerste weken na de geboorte overlijdt aan een infectie. De ziekte gaat gepaard met neurologische uitvalsverschijnselen die in het algemeen leiden tot verlamming van beide benen en blijvende incontinentie. Als ook het ruggemerg bij het sluitingsdefect is betrokken (myelocoele), is een waterhoofd een zeer frequente complicatie die meestal een reeks neuro-chirurgische ingrepen noodzakelijk maakt.

Neuraalbuisdefecten vertonen een multifactoriële overerving. Dit wil zeggen dat men denkt dat er meer dan één gen bij betrokken is in combinatie met milieufactoren. Recente onderzoeken tonen aan dat voldoende foliumzuur in de voeding in de tijd rond de conceptie het risico op neuraalbuisdefecten verlaagt.

Paren met een eerder geboren kind met een van deze aandoeningen, of waarvan er een broer of zus met zo'n aandoening ter wereld is gekomen, of wanneer één van beiden zelf met spina bifida werd geboren, hebben een verhoogde kans op de geboorte van een kind met een dergelijke afwijking. Ook bij gebruik van sommige anti-epileptica is de kans, met name op spina bifida, verhoogd.

Omdat beide ziektebeelden anatomische afwijkingen betreffen, kan de diagnose met behulp van echografisch onderzoek worden gesteld. In ervaren handen ligt de sensitiviteit tussen 90 en 100% en de specificiteit tussen 92 en 99,8%. De bepaling van het gehalte aan alfafoetoproteïne (AFP) in vruchtwater kan een zeer sterke aanwijzing opleveren voor de aanwezigheid van een open neuraalbuisdefect. Daarnaast wordt bepaling van AFP in bloed van de moeder als screeningsmethode gebruikt. De sensitiviteit ligt tussen 80 en 90% voor open defecten.

Als het echo-onderzoek uitsluitend wordt gedaan bij de gegeven indicaties en in centra met goede apparatuur en ervaren echoscopisten, zal het eerder onrust wegemen dan onrust veroorzaken. Bij ongericht onderzoek op grotere schaal zal het optreden van uitslagen die ten onrechte op een hoog risico of op de aanwezigheid van de aandoening wijzen de balans tussen voor- en nadelen in ongunstige zin beïnvloeden.

De handelingsopties zijn beperkt. Voor anencefalie is geen therapie mogelijk. Open spina bifida vereist operatieve ingrepen om de gevolgen van de afwijking in te perken. Bij een prenataal gestelde diagnose kan worden besloten tot beëindiging van de zwangerschap.

---

## 14 Taaislijmziekte (cystic fibrosis)

Taaislijmziekte is een autosomaal recessieve erfelijke ziekte die leidt tot aantasting van de ademhalingswegen en spijsverteringsfuncties. Het ziektebeeld treedt meestal vanaf zeer jeugdige leeftijd op. In Nederland is circa drie procent van de inwoners drager van een schadelijke mutatie in het gen dat bij deze ziekte is betrokken. De frequentie van patiënten bij de geboorte is 1 op 3600. Zij hebben van beide ouders een afwijkende erfelijke eigenschap gekregen. De ernst van de ziekte kan wisselen, maar leidt vrijwel

---

steeds tot frequente ziekenhuisopnamen en behandeling. In het algemeen is er daardoor sprake van een ernstige handicap welke tevens een zware belasting voor ouders en naaste omgeving vormt. Dankzij intensieve therapie en begeleiding is de gemiddelde levensverwachting voor patiënten, afhankelijk van het geboortjaar, gestegen tot 25 à 40 jaar. De helft van de patiënten zal dus voor die leeftijd zijn overleden.

In 1989 is het gen dat codeert voor het bij taaislijmziekte betrokken eiwit geïdentificeerd. Meer dan 400 verschillende genmutaties zijn nu bekend. Mutaties van het gen kunnen met grote betrouwbaarheid worden aangetoond via DNA-onderzoek. Dit maakt screening op dragerschap mogelijk. De screening vindt plaats in relatie tot het krijgen van kinderen. Eén mutatie komt verreweg het meest frequent voor, zij het dat die frequentie niet gelijk is voor verschillende bevolkingsgroepen. In de Nederlandse bevolking komt deze mutatie voor bij ongeveer 75% van de dragers van het ziekte-gen. Screening op de meest frequente mutaties kan in ons land thans leiden tot identificatie van 85-90% van dragers van CF-mutaties en dus tot detectie van 72-81% van de paren die een kans hebben van 1:4 op een kind dat aan taaislijmziekte zal lijden.

De slechts gedeeltelijke identificatie stelt speciale eisen aan de voorlichting over de screening. Omdat de ernst van het ziektebeeld bij veel van de te onderzoeken personen niet bekend is, is er uitgebreide voorlichting nodig. Dit geldt te meer omdat, indien beide aanstaande ouders drager blijken te zijn, de ernst van de ziekte bij eventueel nageslacht niet precies te voorspellen is. Extra ingewikkeld is de voorlichting die moet worden gegeven aan paren waarvoor slechts bij één persoon dragerschap kan worden aangetoond. Dragerschap van de partner kan niet voor 100% worden uitgesloten. Bij hen is ongerustheid opgewekt en resteert een kans van gemiddeld 1:800 op de geboorte van een kind dat aan taaislijmziekte zal lijden. Deze kans is groter dan de 1:3600 kans die geldt voor paren in het algemeen. Gezien de potentiële omvang van de te onderzoeken populatie, moet worden nagegaan welke voorzieningen zouden moeten worden getroffen om deze paren de benodigde voorlichting te kunnen geven.

Anderzijds zullen paren waarvoor dragerschap van een mutatie bij beide partners wordt vastgesteld, op hun handelingsopties attent kunnen worden gemaakt. Mochten zij besluiten tot eigen nageslacht, dan kan bij de foetus met zekerheid worden vastgesteld of deze aan taaislijmziekte zal lijden. Beide mutaties zijn dan immers bekend.

---

## 15 **Thalassemie**

Onder de naam thalassemie is een aantal autosomaal recessief overervende ziektebeelden begrepen waarbij sprake is van een gestoorde vorming van de rode bloedkleurstof (hemoglobine). Hemoglobine is het eiwit dat in de rode bloedcellen zorgt voor opname en afgifte van zuurstof. Het is opgebouwd uit twee paar eiwitketens, te weten twee alpha en twee beta ketens. Bij een foetus is sprake van een andere vorm van hemoglobi-

---

ne, namelijk een die is opgebouwd uit twee alpha en twee gamma ketens. Al tijdens de foetale ontwikkeling begint een langzame vorming van het volwassenen type hemoglobine. De grote overgang vindt plaats in de eerste maanden na de geboorte. Enkele vormen van thalassemie zijn zeer ernstig. Bij alpha-thalassemia-major kunnen de alpha ketens niet worden aangemaakt, waardoor noch foetaal, noch volwassen hemoglobine wordt geproduceerd. De ziekte leidt tot overlijden van het kind tijdens de zwangerschap of kort daarna en kan ernstige zwangerschapscomplicaties voor de moeder geven. Bij beta-thalassemia-major geldt het defect de beta ketens. Het kind heeft bij de geboorte een normaal gehalte aan hemoglobine, maar er ontwikkelt zich kort na de geboorte een zeer ernstige bloedarmoede (de aanmaak van gamma ketens houdt immers van nature op en de aanmaak van beta ketens komt niet op gang).

Behandeling van thalassemie vereist ofwel talloze bloedtransfusies en verwijdering van de hierdoor optredende overmaat aan ijzer, of beenmergtransplantatie. Hoewel het levensperspectief van patiënten door deze therapeutische mogelijkheden sterk verbeterd en verlengd is, moeten de neveneffecten niet worden onderschat.

Alpha en beta thalassemie komen frequent voor in zuid-oost Azië, West-Afrika en het middellandsezee gebied. De frequentie van dragerschap wisselt sterk per bevolkingsgroep. Voor de bevolking van Sardinië is deze zelfs 17% voor mutaties die samenhangen met beta thalassemie. Momenteel is het mogelijk tijdig de diagnose te stellen en dragers van de met de ziekte gepaard gaande mutaties op te sporen door onderzoek van het bloed en DNA diagnostiek. De sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte opsporingstechnieken ligt dicht tegen de 100 procent. In veel gebieden, waar de frequentie van patiënten onder pasgeborenen hoog is, is men overgegaan tot het opzetten van screeningsprogramma's ter detectie van dragers. Vooral in Sardinië en Cyprus is de deelname aan het programma, mede doordat de ziekte daar bekend en gevreesd is, hoog. Vroege opsporing van dragers, tesamen met goede voorlichting, geeft de dragers handelingsmogelijkheden voor het verkrijgen van nageslacht dat niet zal lijden aan de ziekte.

Screening op dragerschap voor beta thalassemie zou bij invoering in ons land een bijzonder aspect kennen. Een belangrijke frequentie van dragerschap van de betreffende mutaties komt alleen voor in sommige minderheidsgroepen van de bevolking (immigranten). Daardoor is bij screening op thalassemie extra aandacht vereist voor een voldoende draagvlak binnen de betreffende bevolkingsgroepen en in de bevolking als geheel onder meer om discriminatie ten gevolge van het screeningprogramma te vermijden.



---

**16 Ziekte van Alzheimer**

Dementie, gekenmerkt door progressieve geheugenstoornissen, achteruitgang van cognitieve functies en vaak ook persoonlijkheidsveranderingen, leidt tot stoornissen in het functioneren. Hierdoor worden de patiënten in de loop van hun ziekte voor hun verzorging afhankelijk van derden. Dementie is geen ziekte van de hersenen in engere zin, maar veeleer een syndroom. De ziekte van Alzheimer is één van de belangrijkste oorzaken van het dementiesyndroom bij ouderen. Nederland telt meer dan 100 000 patiënten met dementie en jaarlijks komen er circa 10 000 bij. Bij Down-syndroom komt de ziekte van Alzheimer op latere leeftijd frequent voor.

De diagnose 'ziekte van Alzheimer' kan tijdens het leven niet met zekerheid worden gesteld zonder hersenbiopsie. Aanvullend onderzoek is ook noodzakelijk om andere oorzaken voor dementie uit te sluiten. De bij de ziekte van Alzheimer passende neuropathologische veranderingen in de hersenen bestaan uit neurofibrillaire degeneratie en seniele plaques, waarvan amyloïd het belangrijkste bestanddeel is. De kans op het ontstaan van de ziekte blijkt sterk samen te hangen met de aanwezigheid van een bepaald allel (E4) van het op chromosoom 19 voorkomende apoproteïne E(ApoE)gen. Het eiwit ApoE, dat een rol speelt bij het vettransport in de bloedbaan, wordt onder meer in de seniele plaques aangetroffen en speelt mogelijk een rol bij de neerslag van amyloïd.

De aandoening komt meestal geïsoleerd voor, maar er bestaat ook een familiale vorm van de ziekte. Moleculair-genetisch onderzoek bij deze zeldzame, dominant overervende vorm van de ziekte van Alzheimer heeft geleid tot verschillende genlokalisaties. Vooral van belang zijn de gevonden puntmutaties in het amyloïd-precursor-proteïne(AP-P)gen op chromosoom 21 die een verandering in de samenstelling van het APP kunnen bewerkstelligen. Uit het APP ontstaat het eiwitfragment  $\beta$ A4 dat op zijn beurt weer leidt tot de vorming van zeer slecht oplosbare amyloïd-fibrillen.

Vroegtijdige detectie van de aandoening leidt thans niet tot handelingsmogelijkheden.

---

**17 Ziekte van Huntington**

De ziekte van Huntington is een autosomaal dominant overervende ziekte die gepaard gaat met degeneratie van het zenuwstelsel. De aandoening ontwikkelt zich meestal op volwassen leeftijd met uitschieters naar onderen en naar boven. Na de eerste ziekteverschijnselen leidt de ziekte via een langdurig proces (15-25 jaar) van geestelijk en lichamelijk functieverlies en persoonlijkheidsverandering tot de dood. De ziekte ontwikkelt zich bij alle dragers van de genafwijking met nagenoeg honderd procent zekerheid voordat zij een hoge leeftijd bereiken. De leeftijd waarop de ziekte begint ligt meestal nadat

---

men het gezin al gecompleteerd heeft en dus de ziekte alweer heeft doorgegeven. Genezing van de ziekte is niet mogelijk. De frequentie van dragers van de genafwijking in de bevolking is 1:5000. In Nederland komen ongeveer 1000 patiënten voor.

Door middel van familie-onderzoek, gebaseerd op koppelingsanalyse, kon men de laatste jaren ongeveer 95% van de mogelijke dragers een voorspellende test aanbieden met een betrouwbaarheid van 96-99%. Hiervan maakt om psychologische redenen slechts een klein deel van de risicodragers gebruik (ca.10%). Thans is de moleculair-genetische afwijking die met het ziektebeeld gepaard gaat bekend. Deze bestaat uit een abnormale herhaling van een bepaalde bouwsteenvolgorde (CAG) in het betrokken gen. De identificatie van de mutatie die met het ziektebeeld samenhangt, maakt het mogelijk het onderzoek naar de erfelijke aanleg voor de ziekte uit te voeren buiten het kader van de familie en met een betrouwbaarheid die dicht tegen de 100% ligt. Het gebruik van de test nu deze met veel grotere zekerheid te doen is, neemt weliswaar toe, maar het is nog te vroeg om hier getallen over te geven en er is zeker geen sprake van een plotse-linge grote aanwas van aanvragen.

Het belang van de test ligt, voor leden van families waarbinnen de ziekte vóórkomt, in het verkrijgen van een mogelijkheid tot gewenste gezinsplanning. Het voordeel van de nieuwe test bestaat voor hen, naast de grotere betrouwbaarheid, uit het wegvallen van de noodzaak van onderzoek bij familieleden.

Aan het uitvoeren van de test zijn echter ook aanzienlijke psychosociale problemen verbonden. Ziektegevallen komen vrijwel uitsluitend voor binnen families met een bekende erfelijke belasting. Het aanbieden van de test aan mensen buiten dergelijke families is daarom niet zinvol en wordt niet overwogen. Het vinden van zowel dragerschap als niet-dragerschap van de genafwijking blijkt enerzijds opluchting en anderzijds psychische problemen te kunnen veroorzaken. Een bewezen dragerschap kan consequenties hebben bij het afsluiten van verzekeringen en het verkrijgen van een werkkring en heeft ook gevolgen voor familieleden.

---

## 18 Ziekte van Tay-Sachs

De ziekte van Tay-Sachs is een autosomaal recessief overervende ziekte waarbij het enzym hexosaminidase-A ontbreekt. Dit leidt tot een gestoorde afbraak van vetachtige stoffen (gangliosiden) en stapeling van deze stoffen in hersencellen. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door gestoorde ontwikkeling van hersen- en spierfuncties. Kinderen met de ziekte van Tay-Sachs ontwikkelen zich aanvankelijk normaal. De ziekte wordt meestal rond de leeftijd van 6 maanden manifest. Kinderen waarbij dit voorkomt worden doorgaans niet ouder dan ongeveer vier jaar. Bij sommigen treden de eerste symptomen pas op rond het tweede tot derde levensjaar. Deze kinderen overlijden gemiddeld

---

later (tussen hun vijfde tot tiende levensjaar). Het ziekteproces leidt tot ernstige zwakzinnigheid, doofheid en blindheid en is onbehandelbaar.

De mutatie die het enzymdefect veroorzaakt komt met hoge frequentie voor bij Ashkenazische joden. In deze bevolkingsgroep treft dragerschap ongeveer 1:30 personen en komt, zonder screeningprogramma, ongeveer één patiënt voor per 3600 levend geboren. In de niet-joodse bevolking is ongeveer 1:150 personen drager van een betreffende mutatie en treft 1:90 000 geboorten een kind met de ziekte van Tay-Sachs.

Dragerschap van een mutatie is met een eenvoudige test op te sporen. In het bloed wordt daarbij de activiteit van het enzym hexosaminidase gemeten. Zo nodig kan de activiteit ook worden bepaald in witte bloedcellen. Op deze manier kan in een Ashkenazische populatie 99% van de dragers worden opgespoord en is de kans een drager te missen kleiner dan 1:30 000.

In de Ashkenazisch-joodse gemeenschap in de Verenigde Staten is screening op dragerschap van de erfelijke aanleg voor de ziekte van Tay-Sachs met steun van de betreffende bevolkingsgroep en haar religieuze leiders ingevoerd. Deelname aan de screening wisselt per regio. Enkele bijzondere omstandigheden, zoals de vaak hoge participatie en acceptatie van mogelijkheden van prenatale diagnostiek, hebben het mogelijk gemaakt dat in de betreffende bevolkingsgroep thans belangrijk minder patiënten met de ziekte van Tay-Sachs worden geboren. DNA technieken worden ingevoerd om in een aantal gevallen de nauwkeurigheid van het dragerschapsonderzoek te verbeteren. Het screeningsprogramma staat, vanwege de zorgvuldige wijze van introductie, model voor screening bij minderheidsgroepen.

---

## Begrippen en afkortingen

- 
- *allel*  
één van de alternatieve vormen van een gen
  - *alfafoetoproteïne*  
een eiwit dat door de foetus wordt geproduceerd
  - *AMvB*  
algemene maatregel van bestuur (behelst een in de Staatscourant te publiceren uitvoeringsmaatregel van een wet)
  - *autosomaal-dominant*  
het allel van een gen dat op één van de autosomen is gelegen komt zowel in homozygote als in heterozygote toestand tot volledige expressie
  - *autosomaal-recessief*  
het allel van een gen dat op één van de autosomen is gelegen komt uitsluitend in homozygote toestand tot expressie
  - *autosoom*  
zie chromosomen
  - *BIG*  
Wet beroepen individuele gezondheidszorg
  - *chorionvlokken*  
stukjes weefsel van de placenta
  - *chromosomen*  
microscopisch zichtbare structuren in de celkern die DNA bevatten; men onder-
-

- scheidt geslachtschromosomen (X en Y) en 22 niet-geslachtschromosomen (autosomen)
- *DNA*  
chemische verbinding met een zodanige structuur dat er erfelijke informatie in kan worden opgeslagen
  - *dragerschap*  
de aanwezigheid in het erfelijk materiaal van één ziekte-gecorrleerd allel en één normaal allel van een gen dat samenhangt met een recessief overervende ziekte
  - *echoscopie*  
onderzoek aan de hand van beelden die met behulp van ultrageluid totstandkomen
  - *expressie van een allel*  
de informatie wordt afgelezen vanuit het DNA en komt als erfelijk kenmerk tot uiting
  - *gen*  
het gedeelte van een DNA-streng in een chromosoom dat de erfelijke informatie voor één eigenschap bevat
  - *geslachtsgebonden overerving*  
overerving van eigenschappen waarvoor de erfelijke informatie op het X-chromosoom ligt
  - *heterozygoot*  
de beide allelen van een gen zijn verschillend op de beide chromosomen waarop dit gen is gelegen
  - *homozygoot*  
de beide allelen van een gen zijn identiek op de beide chromosomen waarop dit gen is gelegen
  - *in-vitro-fertilisatie*  
kunstmatige bevruchting onder laboratoriumomstandigheden
  - *monogeen*  
met slechts één gen samenhangend
  - *multifactoriëel*  
met verscheidene (erfelijke of milieu-)factoren samenhangend
  - *mutatie*  
een afwijking in de samenstelling van een gen, de bouw van een chromosoom of het aantal chromosomen, danwel het proces waardoor deze afwijkingen ontstaan
  - *neonataal*  
de tijd kort (tot enkele weken) na de geboorte
  - *penetrantie*  
het percentage, van de mensen die een bepaalde erfelijke aanleg hebben, waarbij die aanleg inderdaad tot uiting komt
-

- *preconceptioneel*  
de tijd liggend tussen het overwegen en het ontstaan van een zwangerschap
  - *prenataal*  
de tijd liggend tussen het ontstaan van een zwangerschap en de geboorte
  - *prevalentie*  
de frequentie waarmee een bepaalde eigenschap in een bepaalde groep aanwezig is
  - *sensitiviteit*  
een eigenschap van een test op een bepaald kenmerk, te weten de kans op een positieve testuitslag bij een persoon die dat kenmerk heeft
  - *specificiteit*  
een eigenschap van een test op een bepaald kenmerk, te weten de kans op een negatieve testuitslag bij een persoon die dat kenmerk niet heeft
  - *voorspellende waarde*  
een eigenschap van een test, aangevende welke fractie van de positieve testuitslagen correct is (positief voorspellende waarde), respectievelijk welke fractie van de negatieve testuitslagen correct is (negatief voorspellende waarde)
  - *WBO*  
Wet bevolkingsonderzoek
  - *WGBO*  
Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst
  - *WME*  
Wet medische experimenten met mensen
  - *WPR*  
Wet persoonsregistraties
  - *WZV*  
Wet ziekenhuisvoorzieningen
-

