

.....

.....

Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap

Aan de Minister en de Staatssecretaris van  
Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur  
Sir Winston Churchilllaan 362  
2284 JN RIJSWIJK

---

Onderwerp : aanbieding advies  
Uw kenmerk : -  
Ons kenmerk : U7566/BE/ir  
Bijlagen : 2  
Datum : 29 december 1989

Bij brief van 11 februari 1988, nr DGVGZ/GB0/MB010101, verzochten de toenmalige Minister en Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aan de Gezondheidsraad advies uit te brengen over Erfelijkheidsdiagnostiek en Gentherapie.

De daartoe door mij ingestelde commissie heeft inmiddels een advies opgesteld inzake dit onderwerp, getiteld "Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap".

Ik moge U - gehoord de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht en de Beraadsgroep Genetica - dat advies hierbij aanbieden.

Ik wijs U in dit verband nog op het volgende. In de adviesaanvraag nodigden Uw voorgangers de Raad uit om eerst een deeladvies uit te brengen. De commissie heeft evenwel gemeend de problematiek in samenhang te moeten behandelen, zodat thans sprake is niet van een deeladvies maar van een advies in de volle zin.

De ontwikkelingen op het vlak van de genetica zijn stormachtig. Dit advies signaleert nieuwe ontwikkelingen, maar er zullen regelmatig nieuwe signalen nodig zijn. De Be-

Postadres  
Postbus 90517  
2509 LM 's-Gravenhage  
Telefoon (070) 47 14 41



Bezoekadres  
Prinses Margrietplantsoen 20  
's-Gravenhage

Vice-voorzitter

Onderwerp : aanbieding advies  
 Ons kenmerk : U7566/BE/ir  
 Bladzijde : 2  
 Datum : 29 december 1989

---

raadsgroep Genetica van de Gezondheidsraad heeft zich bereid verklaard deze signalementen te verzorgen. Deze beraadsgroep kan ook een rol spelen in de verdere gedachtenvorming over onderwerpen waarover nu nog geen pasklaar oordeel mogelijk is.

De adviesaanvraag informeert naar consequenties van de nieuwe ontwikkelingen voor toepassing van artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen. Ik maak U erop attent dat de Raad besloten heeft om voorzieningen die onder dit artikel (behoren te) vallen, jaarlijks in samenhang te bespreken in het zogenoemde Jaaradvies. Het eerste Jaaradvies kwam dit jaar uit. De problematiek is voorts aan de orde gesteld in een ander recent advies van de Raad, getiteld 'Wijziging van artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen<sup>1</sup> 1989/28.

Tot slot vestig ik Uw aandacht op het feit dat de Gezondheidsraad in februari 1988 een achtergrondstudie uitbracht over erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie, onder de titel "Het gen en de geneeskunde" (auteur G Feenstra). Een exemplaar van deze studie sluit ik bij deze brief in.

De Voorzitter van de Gezondheidsraad,  
 namens deze

*E Borst-Eilers*

mw dr E Borst-Eilers



.....

.....

ERFELIJKHEID: MAATSCHAPPIJ EN WETENSCHAP

..... Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheids--  
diagnostiek en genterapie

.....

Advies uitgebracht door een commissie van de  
Gezondheidsraad

aan .

.....

de Minister en de Staatssecretaris van Welzijn, Volks-  
gezondheid en Cultuur

No 31/89, 's-Gravenhage, 29 december 1989

.....

.....

auteursrecht voorbehouden

.....

.....

INHOUDSOPGAVE

.....	SAMENVATTING	7
.....	1 AANBEVELINGEN	15
	1.1 De belangrijkste punten uit het advies	15
	1.2 Beknopte beantwoording van de adviesaanvraag	27
.....	2 ALGEMEEN	29
	2.1 Adviesaanvraag	29
	2.2 De commissie	33
.....	3 GEZONDHEIDSZORG EN WETENSCHAP	37
	3.1 Inleiding	37
	3.2 Erfelijkheidsonderzoek in de klinisch-genetische centra	40
	3.2.1 Postnataal chromosoomonderzoek	42
	3.2.2 Biochemisch onderzoek	44
	3.2.3 Onderzoek voor de geboorte	47
	3.2.4 Erfelijkheidsvoorlichting en -begeleiding	52
	3.3 De nieuwere mogelijkheden bij erfelijkheidsonderzoek	56
	3.3.1 Het DNA-onderzoek	56
	3.3.2 Voorspellend familie-onderzoek voor later optredende erfelijke ziekten	60
	3.3.3 Bevolkingsonderzoek naar dragerschap?	62
	3.4 Toekomstige ontwikkelingen	63
	3.4.1 Genenpaspoort en genenkaart	63
	3.4.2 Diagnostisch onderzoek bij het pre-embryo	64
	3.4.3 Gentherapie	68
.....		

.....		
4	MAATSCHAPPIJ, ETHIEK EN RECHT	73
4.1	Inleiding	73
4.1.1	Inhoud en kwaliteit van erfelijkheidsvoorlichting en -begeleiding	75
4.1.2	De rol van de overheid	81
4.2	Ethische en juridische vragen rond erfelijkheids- diagnostiek en -advisering	94
4.2.1	Het recht op informatie van de adviesvrager	95
4.2.2	Het recht op geheimhouding van de adviesvrager	100
4.2.3	Privacybescherming bij registratie van erfelijke gegevens	108
4.2.4	Opslag en gebruik van lichaamsmateriaal	123
4.2.5	Epidemiologisch onderzoek	129
4.2.6	Civielrechtelijke aansprakelijkheid van de hulpverlener	131
4.3	Bevolkingsonderzoek	133
4.3.1	Prenatale screening	137
4.3.2	Neonatale screening	139
4.3.3	Screening bij volwassenen	145
4.4	Erfelijkheidsonderzoek buiten de gezondheidszorg	147
4.4.1	Erfelijkheidsonderzoek en verzekeringen	147
4.4.2	Erfelijkheidsonderzoek en arbeid	160
4.4.3	Vrij reizigersverkeer	174
4.5	Toekomstige mogelijkheden	175
4.5.1	Pre-implantatie diagnostiek en de beschermwaardig- heid van het pre-embryo	175
4.5.2	Gentherapie	179
4.5.3	Genetisch ingrijpen zonder therapeutisch doel	186
.....		
	BIJLAGEN	189
.....		
1	Erfelijkheid en ziekte	189
2	De klinisch-genetische centra	193
3	Adviezen en rapporten	197
4	Kostenaspecten bij een ernstige erfelijke ziekte	203
.....		
	LITERATUUR	205
.....		

.....

.....

SAMENVATTING

.....

1 Inleiding

Dit advies is een antwoord op een adviesaanvraag van de Minister en Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 11 februari 1988.

Het advies belicht de stand van wetenschap en de maatschappelijke, ethische, en juridische aspecten van erfelijkheidsonderzoek en gentherapie. De commissie bespreekt verschillende onderwerpen zowel wat betreft de consequenties voor het individu als voor (groepen van) de bevolking.

Aangeboren en erfelijke aandoeningen zijn een belangrijke bron van ziekte en sterfte bij de mens. In het eerste levensjaar vormen deze aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak. Men schat dat tussen de 4 en 6 procent van de op tijd (à terme) geboren babies een aangeboren of erfelijke aandoening heeft. Sommige afwijkingen zijn zo gering, dat ze geen problemen geven. Andere kunnen met een effectieve behandeling worden verholpen; de meeste echter niet.

Maar ook bij ziekte en sterfte op latere leeftijd speelt erfelijkheid een rol. Men heeft erfelijke componenten ('vatbaarheden' of predisposities) ontdekt in het optreden van hart- en vaatziekten of van kanker, de belangrijkste oorzaken van ziekte en sterfte op oudere leeftijd.

De omvang van het probleem van aangeboren en erfelijke aandoeningen rechtvaardigt intensivering van het wetenschappelijk onderzoek op dit terrein. Toenemend inzicht in de opbouw en functie van het erfelijk materiaal van de mens leidt tot vergroting van de kennis over oorzaken van erfelijke afwijkingen.



.....

Hieronder gaat de commissie kort in op de verschillende onderwerpen die in dit advies aan de orde komen.

.....

2 Erfelijkheidadvisering en -onderzoek

In ons land vindt momenteel in acht klinisch-genetische centra (nauw verbonden aan academische ziekenhuizen en universitaire laboratoria) erfelijkheidsonderzoek en -adviesring plaats. Deze centra verrichten post- en prenataal chromosoomonderzoek, biochemische analyse en DNA-onderzoek. Daarnaast geven zij erfelijkheidsvoorlichting en -begeleiding.

.....

Erfelijkheidadvisering.

De commissie wijst erop dat het belangrijkste doel van erfelijkheidadvisering is de adviesvrager met name inzake voortplanting dusdanig te informeren, dat deze in staat wordt gesteld een keuze te doen die past bij zijn eigen situatie en zijn eigen opvattingen. Non-directiviteit van de kant van de adviesgever staat hierbij voorop; een ongevraagd advies van de adviesgever is niet op zijn plaats.

.....

Rol van overheid

De rol van de overheid ten aanzien van het terrein van erfelijkheidsdiagnostiek en -advisering omvat tenminste het bevorderen van het zelfbeschikkingsrecht en in dat kader de vrijheid van het individu zelf te beslissen, het stimuleren van publieksvoorlichting, het bieden van garanties voor toegankelijkheid van de voorzieningen en de kwaliteitsbewaking.

Dwangmaatregelen van de kant van de overheid tot het ondergaan van genetisch onderzoek of het treffen van preventieve maatregelen wijst de commissie af. Deze staan op gespannen voet met fundamentele rechtsbeginselen en (grond)-rechten.

Wat betreft de toegang tot prenataal chromosoomonderzoek acht de commissie onvoldoende argumenten aanwezig de huidige leeftijdsgrens te wijzigen (verlagen). Voorwaardelijke

toegang tot voorzieningen voor prenatale diagnostiek in die zin dat alleen vrouwen daarvoor in aanmerking komen die vooraf te kennen geven bij een geconstateerde afwijking aan de vrucht tot afbreking van zwangerschap te willen overgaan, wijst de commissie af. De daartoe wel aangevoerde argumenten (waaronder prenatale diagnostiek is schaars en kostbaar) kunnen dit niet rechtvaardigen. Bovendien richt prenatale diagnostiek zich niet op afbreking van zwangerschap; het doel is het informeren van de vrouw. Een dergelijke beperking zou leiden tot rechtsongelijkheid.

Kosten-batenanalyses ter beantwoording van vragen met betrekking tot de verdeling van schaarse middelen gericht op erfelijkheidsdiagnostiek en genetisch screenen, ontmoeten veel bezwaren. De kosten en baten kunnen niet met zekerheid worden vastgesteld. De bijdrage aan menselijk welzijn laat zich noch in positieve noch in negatieve zin in getallen uitdrukken.

Ten aanzien van de kwaliteitsbewaking en -bevordering acht de commissie de huidige situatie bevredigend. Wel bepleit zij DNA-diagnostiek met behulp van vereenvoudigde technologie (DNA-test-kits en zelf-test mogelijkheden) te beperken tot laboratoria van klinisch-genetische centra. De deskundigheid, die, ook in verband met de begeleiding, noodzakelijk is vanwege de mogelijkerwijs verstrekende gevolgen van bepaalde uitslagen voor betrokkenen, is bij deze centra aanwezig.

.....

#### Ethiek en recht bij erfelijkheidsdiagnostiek

Van de vele ethische en juridische aspecten van erfelijkheidsdiagnostiek besteedt de commissie in dit advies vooral aandacht aan het recht op informatie van de client, aan zijn recht niet te worden geïnformeerd en zijn recht op geheimhouding, aan het informeren van familieleden en aan de privacybescherming.

De commissie is van oordeel dat de informatieplicht in beginsel ten voile dient te worden vervuld. Uitzonderingen

.....

zijn slechts toelaatbaar indien en voor zover ernstige schade bij de client waarschijnlijk is, of het beroepsgeheim tegenover een derde moet voorgaan. Ook het recht om niet te weten kan slechts in noodsituaties worden doorbroken.

Ten aanzien van de geheimhouding in relatie tot familieleden constateert de commissie een aantal dilemma's. Deze zijn er bijvoorbeeld, indien het benaderen van verwanten voor het verkrijgen van informatie nodig is waardoor de privacy van familie in het geding komt, of indien een familielid geen toestemming geeft voor het verstrekken van voor de adviesvrager relevante informatie (recht op geheimhouding).

In zijn algemeenheid bepleit de commissie grote terughoudendheid bij het prijsgeven van het geheim van de adviesvrager en het informeren van verwanten. Bijzondere waakzaamheid is op zijn plaats met het oog op de privacybescherming van de verwanten. Slechts in uitzonderingssituaties staat de commissie een doorbreking van de in het geding zijnde respectievelijke rechten voor, via het zogenaamde 'conflict van plichten'-model. Daarbij moet wel redelijkerwijs vaststaan dat alleen doorbreking van het beroepsgeheim ernstige schade bij een derde kan voorkomen of beperken.

De mogelijke aansprakelijkheidsstelling van de hulpverlener roept volgens de commissie geen principieel andere problemen op dan bij andere vormen van hulpverlening.

.....

### 3 Genetische registraties

Genetische registraties en het gebruik daarvan moeten beperkt blijven tot voor het doel strikt noodzakelijke. De geregistreerde persoon komen de rechten toe die in (toekomstige) wettelijke regelingen zijn vastgelegd. Van belang is vooral het toestenuingsvereiste voor opname van genetische gegevens in een registratiesysteem. Daarnaast acht de commissie een vernietigingsrecht en een anonimiseringsrecht van belang.

Wat betreft rechten van geregistreerde familieleden bepleit de commissie een nadere regeling ter voorkoming van problemen in verband met rechten van geregistreerde verwanten (Wet persoonsregistraties).

.....

Nadere regeling van opname van extragevoelige gegevens in registraties, zoals voorzien in de Wet persoonsregistraties, vormt in zijn algemeenheid een geeigend kader voor bescherming van genetische persoonsgegevens binnen en buiten de gezondheidszorg.

.....

#### 4 Celbanken

De rechten van de 'donor' van lichaams- of celmateriaal moeten uiteraard in acht worden genomen. Er moeten echter geen nodeloze barrières opgeworpen worden voor het gebruik van het materiaal voor anderen dan de 'donor' zelf, of voor wetenschappelijk onderzoek. De commissie stelt voor een gedragscode op te doen stellen, waarin de rechten van de 'donor' worden vastgelegd. Over de concretisering van deze rechten moeten schriftelijk afspraken worden gemaakt bij afname van het lichaamsmateriaal. Het gaat hierbij onder meer om gerichte toestemming ten aanzien van opslag en gebruik van lichaamsmateriaal, en het daarbij in acht nemen van regels van geheimhouding en privacy.

.....

#### 5 Bevolkingsonderzoek

Screening van pasgeborenen (neonatale screening) kan leiden tot opsporing van een aantal erfelijke stofwisselingsziekten. Momenteel worden in ons land pasgeborenen gescreend op Fenylketonurie (PKU) en aangeboren onderontwikkeling van de schildklier (congenitale hypothyreoidie, CHT). Voor beide aandoeningen is goede behandeling mogelijk. Andere mogelijkheden van neonatale screening zouden kunnen leiden tot tijdig erfelijkheidsadvies en verbetering van behandelingsresultaten. Een aantal daarvan wordt in het advies besproken. Vanwege het feit dat neonatale screening op onbehandelbare aandoeningen die later in het leven optreden, een kind ongevraagd met belastende informatie confronteert, acht de commissie dergelijk screenen van pasgeborenen niet aanvaardbaar. Ook screening voor aandoeningen die zich op jonge leeftijd zullen openbaren wijst de commissie af, zolang geen betrouwbare diagnostiek voorhanden is en van behandelbaarheid geen sprake is.

De mogelijkheden van grootschalig onderzoek op latere leeftijd naar dragerschap en naar erfelijke aandoeningen zijn weliswaar in principe voorhanden, maar kennen ook hun beperkingen. Deze zijn onder meer gelegen in 'genetische heterogeniteit' en het ontbreken van voldoende betrouwbare en bruikbare mogelijkheden voor detectie.

De mogelijkheden van screening op grote schaal vragen volgens de commissie om zorgvuldige bestudering, te meer waar de voordelen ervan in een juiste verhouding moeten staan tot de nadelen.

Te verwachten is dat binnen enkele jaren dragerschapsonderzoek naar de recessief erfelijke ziekte cystische fibrose ('taaislijmziekte'), die in ons land optreedt bij 1 op de 3600 pasgeborenen, mogelijk zal worden. Men vermoedt dat 1 op de 30 mensen drager is. Echtparen, waarvan beide partners drager zijn, kunnen dan tevoren worden ingelicht over de kans (25 procent) op het krijgen van een kind met deze aandoening en over de mogelijkheden van prenatale diagnostiek.

.....

6 Erfelijkheidsonderzoek buiten de gezondheidszorg

#### Verzekeringen

De commissie formuleert in het voorliggende advies maatregelen in verband met erfelijkheidsonderzoek bij de toegang tot levens-, arbeidsongeschiktheids- en individuele pensioenverzekeringen.

Om enerzijds onaanvaardbare consequenties voor de aspirantverzekerde tegen te gaan en anderzijds risico's voor verzekeraars van 'zelfselectie' te beperken, bepleit de commissie, naast een verbod van gericht genetisch onderzoek, een beperking van de mededelingsplicht van reeds uit erfelijkheidsonderzoek bekende gegevens. Dit laatste tot een bij de maatschappelijke positie van de aspirant-verzekeringnemer passende reële 'behoefte'-grens.

Nadere uitwerking en bestudering van de Europese rechtelijke context is nodig.

### Arbeid

Onderzoek naar erfelijke aanleg als selectiemethode bij de toegang tot arbeid wijst de commissie in het algemeen af. Slechts bij een aantoonbaar gezondheidsbelang van de betrokkene of van derden zou, indien in de toekomst voldoende betrouwbare methoden van onderzoek ontwikkeld zijn, een uitzondering overwogen kunnen worden. Onderzoek naar erfelijke aanleg als selectiemethode wordt ook afgewezen door de Interdepartementale Werkgroep Aanstellingskeuringen. De criteria die deze werkgroep in 1989 heeft geformuleerd, zouden aangescherpt kunnen worden en aangevuld moeten worden met de algemene voorwaarde dat onderzoeksmethoden niet mogen leiden tot onrechtvaardige differentiatie en discriminatie van groepen in de samenleving. Wordt aan de aldus aangevulde aanbevelingen van de werkgroep op korte termijn niet via zelfregulering gestalte gegeven, dan acht de commissie wetgeving aangewezen.

In beginsel kan genetisch onderzoek op de werkplek (screening en monitoring in de arbeidssituatie) leiden tot respectievelijk het onderkennen van verhoogde erfelijke gevoeligheden voor ziekten en tot het vaststellen van eventuele schade aan het erfelijk materiaal, veroorzaakt door omgevingsfactoren. De gegevens zouden kunnen bijdragen aan preventie. De methoden voor onderzoek missen echter de gevoeligheid, die nodig zou zijn voor grootschalige toepassing.

.....

## 7 Toekomstige ontwikkelingen

### Pre-implantatie diaagnostiek

Ten aanzien van de toelaatbaarheid van experimenteel gebruik van (pre-)embryo's voor het ontwikkelen van pre-implantatie diagnostiek lopen de visies van de commissieleden uiteen. Een rol daarbij speelt de vraag in hoeverre men een intrinsieke waarde toekent aan het pre-embryo (beschermwaardigheid). Indien dergelijk onderzoek toelaatbaar zou zijn, is ook de vraag aan de orde of hiervoor alleen rest-pre-embryo's (van in vitro-fertilisatie, IVF) mogen worden gebruikt, dan

.....

wel speciaal voor dit doel pre-embryo's tot stand mogen worden gebracht. Ook hier lopen de visies binnen de commissie uiteen, voor zover de leden deze experimenten in beginsel toelaatbaar achten. Los van de laatste vraag, acht de meerderheid van de commissie de hier bedoelde experimenten wel toelaatbaar binnen het kader van een concrete hulpvraag, mits stringente voorwaarden worden gehanteerd. Wel bepleit zij terzake terughoudendheid.

#### Gentherapie

De mogelijkheden van correctie van erfelijke ziekten op DNA-niveau verkeren nog in een stadium van laboratoriumonderzoek. Desalniettemin verwacht men dat in de komende jaren de eerste klinische proeven met somatische gentherapie (lichaamscellen) zullen worden verricht. Kiembaan-gentherapie (geslachtscellen) daarentegen verkeert nog uitsluitend in het stadium van theoretische mogelijkheden.

Hoewel somatische gentherapie nog in een experimenteel stadium verkeert, is de commissie van oordeel dat wanneer dit stadium is gepasseerd, deze therapievorm in essentie niet verschilt van andere medische behandelingsmethoden zoals orgaan- of weefseltransplantatie. Nu nog sprake is van een experimenteel stadium formuleert de commissie in dit advies inhoudelijke en procedurele voorwaarden.

Kiembaan-gentherapie kent nog zoveel onzekerheden rond de veiligheid daarvan voor de mens, dat de commissie een moratorium binnen de beroepsgroep noodzakelijk acht.

.....

.....

**1** AANBEVELINGEN

.....

1.1 De belangrijkste punten uit het advies

In dit advies bespreekt de commissie de belangrijkste problemen en vraagstukken rond erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie. In de afgelopen tien jaar is in Nederland een goede organisatiestructuur van de klinisch-genetische centra tot stand gebracht. De activiteiten van deze centra dragen naar de mening van de commissie bij aan een verantwoorde ontwikkeling van het genetisch onderzoek in ons land.

Op diverse plaatsen in dit advies worden conclusies geformuleerd en aanbevelingen gedaan. Hieronder zijn deze, thematisch gegroepeerd, kort weergegeven.

- .....
- 1** Kennis omtrent erfelijke ziekten
- De commissie acht het van belang dat de kennis van en het inzicht in erfelijke ziekten en aandoeningen, en in de mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling binnen de gezondheidszorg wordt vergroot.
  - Klinische genetische centra kunnen soms verwijzende artsen uit de eerste lijn informatie verschaffen waardoor deze op een verantwoorde wijze een adviesvraag kunnen afhandelen.
  - Opleiding, bij- en nascholing (ook van psychosociale hulpverleners) over erfelijke en aangeboren aandoeningen kan een gericht en tijdig gebruik van voorzieningen op het gebied van de klinische genetica bevorderen.



.....

- Publieksvoorlichting over de beginselen van erfelijkheid en de mogelijkheden van diagnostiek en preventie van aangeboren en erfelijke ziekten speelt evenzeer een belangrijke rol en is te stimuleren (lager en voortgezet onderwijs, Gezondheidsvoorlichting en opvoeding (GVO) en voorlichting via massamedia).

.....

## 2 Toegankelijkheid van voorzieningen

- De commissie bepleit garanties voor gelijke (financiële) mogelijkheden van toegang tot voorzieningen op het terrein van erfelijkheidsdiagnostiek en -adviesering, zonder enige (voorafgaande) vorm van drang of dwang ten aanzien van de persoonlijke keuzes. Voorwaarden die de vrije en gelijke toegang zouden kunnen belemmeren voor diegene die een indicatie voor onderzoek heeft, moeten door de overheid worden tegengegaan.
- Als zich bij de erfelijkheidsadviesering een beleid zou ontwikkelen waarbij de toegang tot de voorzieningen beperkt wordt door het vooraf stellen van voorwaarden met betrekking tot de besluitvorming indien een erfelijke afwijking of aandoening wordt gevonden, zullen wettelijke maatregelen de toegankelijkheid moeten waarborgen.
- De commissie ziet thans geen reden voor verandering van de leeftijdsgrens van 36 jaar voor prenataal chromosoomonderzoek (door middel van vlokcentest of vruchtwateronderzoek).
- De commissie acht het gewenst dat de beroepsgroep de ontwikkeling van het indicatiegebied voor prenatale diagnostiek zorgvuldig blijft volgen. Zij bepleit echter niet het ontwikkelen van een gedetailleerde lijst met indicaties.
- De huidige restrictieve benadering van geslachtsbepaling van de foetus waarbij deze alleen wordt verricht om medische redenen, zou volgens de commissie gecontinueerd moeten worden.

.....

.....

- 3**      Kwaliteit van klinisch-genetisch onderzoek
- De commissie acht de huidige via zelfregulering tot stand gekomen kwaliteitsbewaking van klinisch-genetisch onderzoek bevredigend, zodat vooralsnog geen overheidsactiviteiten terzake worden aanbevolen. De commissie acht het onder meer uit kwaliteitsoverweging van belang dat ook DNA-diagnostiek van erfelijke ziekten met zogenoemde DNA-test-kits (vereenvoudigde test-technieken) beperkt blijft tot de laboratoria van de klinisch-genetische centra, ook indien deze testen voldoende nauwkeurig zouden zijn. Deze testen zouden niet vrij verkrijgbaar moeten zijn.

.....

- 4**      Rechtspositie van de adviesvrager.
- De commissie is geen voorstandster van het formuleren van bijzondere wettelijke regels met betrekking tot de rechtspositie van de adviesvrager en diens verwanten. De algemeen in de gezondheidszorg geldende regels zijn van toepassing.
  - De adviesgever moet de adviesvrager volledige informatie verstrekken, tenzij de adviesvrager niet (voile dig) geïnformeerd wil worden.
  - Informatie mag voorts alleen dan worden onthouden aan de adviesvrager, indien daarvan ernstige schade is te verwachten.
  - Geheimhouding van gegevens van de adviesvrager ten opzichte van eventueel bij het onderzoek te betrekken verwanten dient gegarandeerd te zijn. Alleen met toestemming van de adviesvrager, of indien door doorbreking van de geheimhoudingsplicht ernstige schade bij verwanten kan worden voorkomen, mogen verwanten geïnformeerd worden.
  - Ook het recht op privacy van verwanten, inclusief hun recht op geheimhouding, moet zoveel mogelijk gerespecteerd worden.

- .....
- De commissie bepleit eventuele dilemma's die zich bij het voorafgaande kunnen voordoen op te lessen via de zogenoemde 'conflict van plichten'-benadering. Daartoe formuleert zij een aantal voorwaarden. Goede voorlichting vooraf aan de adviesaanvrager kan er overigens aan bijdragen dat dergelijke conflictsituaties beperkt blijven.

.....

**5** Genetische registratie en privacy

- Bij registraties waarin gegevens van erfelijkheidsonderzoek worden vastgelegd moeten de bepalingen van de Wet persoonsregistraties en de desbetreffende regels van de toekomstige Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst nageleefd worden.
- Naast de uit hoofde van de hiervoor bedoelde wetten aan de geregistreerde toegekende (toe te kennen) rechten, zoals gerichte toestemming voor registratie en voor verstrekking aan derden, komt de geregistreerde ook het recht toe gegevens te doen vernietigen of te doen anonimiseren. De reglementen van genetische registraties behoren hierin te voorzien.
- De commissie beveelt aan in het kader van de Wet persoonsregistraties te voorzien in een regeling waarmee mogelijke problemen rond rechten van geregistreerde verwanten kunnen worden ondervangen. Gedoeld wordt hierbij op het feit dat verwanten over wie herleidbare gegevens in een registratie worden opgenomen, in beginsel volgens de wet bericht van eerste opname moeten krijgen. Dit kan hen confronteren met ongevraagde informatie. De voorgestelde regeling zou getroffen kunnen worden in het kader van de in artikel 7 van de Wet persoonsregistraties in het vooruitzicht gestelde nadere regeling voor de opname van gevoelige gegevens in registraties.

- De commissie bepleit om, voordat opname van gegevens van de adviesvrager in een registratie plaatsvindt, hem een zo gericht mogelijke, schriftelijke, machtiging te vragen voor gebruik van zijn gegevens zoals ten behoeve van hulpverlening aan familieleden of voor wetenschappelijk onderzoek.
- De mogelijkheid van het verstrekken van tot de persoon herleidbare gegevens aan derden zonder toestemming van de geregistreerde (zoals bijvoorbeeld ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek) die wordt voorgesteld in de voorgenomen wettelijke regeling van de geneeskundige behandelingsovereenkomst moet zeker voor genetische gegevens restrictief worden geïnterpreteerd en toegepast.
- Hoewel het gebruik van niet-herleidbare gegevens volgens de huidige en voorgenomen wetgeving niet aan beperkingen gebonden is, acht de commissie daarbij waakzaamheid op zijn plaats ter voorkoming van eventueel ongecontroleerd gebruik van afgestane gegevens. Dit geldt temeer vanwege toenemende mogelijkheden op het gebied van gegevensverwerking en met het oog op eventueel gebruik van genetische gegevens buiten de gezondheidszorg.
- Privacy-reglementen van genetische registraties moeten voldoende waarborgen bevatten voor naleving van het beginsel, dat het gebruik van genetische gegevens beperkt dient te blijven tot de doelstelling waartoe deze zijn vastgelegd.
- Gezien het gevoelige karakter van genetische gegevens en de toenemende neiging tot gebruik ervan voor meerdere doeleinden, acht de commissie het instellen van commissies die toezicht houden op de naleving van privacy-reglementen van genetische registraties, geboden.
- Zolang de zelfregulering voldoende waarborgen biedt ten aanzien van de bescherming van de privacy, de bewaartermijnen, het gebruik van gegevens en toezicht

.....

op registraties, lijkt de commissie verdergaande wettelijke regeling dan voorzien in de Wet persoonsregistraties niet noodzakelijk.

- Mocht de zelfregulering in de praktijk onvoldoende (bevredigend) blijken, dan is wel nadere wettelijke regeling geboden.
- De commissie bepleit een nauwe betrokkenheid van patiëntenorganisaties bij dit proces van zelfregulering. Dit is overigens reeds het geval in een aantal klinisch-genetische centra.

.....

6      Rechtspositie van de 'donor' van lichaamsmateriaal

- Ten behoeve van latere diagnostiek, advies ,aan adviesvragers of verwanten, of voor wetenschappelijk onderzoek is het nodig dat cel- en/of weefselmateriaal dat verkregen is van adviesvragers en/of verwanten wordt opgeslagen in zogenoemde celbanken en veelal langdurig wordt bewaard.
- De commissie is van mening dat naar een gedragscode moet worden gestreefd, die enerzijds recht doet aan de rechten van de 'donor' van lichaamsmateriaal en anderzijds geen nodeloze barrières opwerpt voor het gebruik van het materiaal ten behoeve van anderen dan de 'donor' zelf en ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Afspraken terzake zouden schriftelijk moeten worden vastgelegd bij afname van het lichaamsmateriaal.
- De rechten van de 'donor' omvatten onder meer:
  - de gerichte toestemming ten aanzien van opslag en gebruik van lichaamsmateriaal;
  - het in acht nemen ten aanzien van opgeslagen lichaamsmateriaal van regels van informatie, geheim en privacy;
  - het beginsel dat de 'donor' kan terugkomen op een eenmaal gegeven toestemming voor gebruik van lichaamsmateriaal (uiteraard voor zover dit nog tot de persoon herleidbaar is), zoals wat betreft

mogelijke latere diagnostiek, advisering aan verwanten, of wetenschappelijk onderzoek;

- de mogelijkheid alsnog vernietiging te vragen van het lichaamsmateriaal, voor zover dit nog tot de persoon herleidbaar is;
- de mogelijkheid terug te komen op de wens al dan niet geïnformeerd te willen worden over aan opgeslagen lichaamsmateriaal eventueel te ontlene nieuwe informatie.
- Bij de totstandkoming van de hier bedoelde gedragscode dienen betrokken patientenverenigingen ingeschakeld te worden.
- De commissie is van mening dat houders van celbanken in eerste instantie door zelfregulering in de noodzakelijke waarborgen moeten voorzien. Mocht blijken dat zelfregulering onbevredigend werkt, dan zou aan wetgeving gedacht moeten worden.

.....

#### **7** Bevolkingsonderzoek

- De commissie beveelt ten aanzien van genetische screeningsprogramma's strikte toepassing aan van de criteria ontwikkeld ten aanzien van bevolkingsonderzoek.
- Een evaluatieprogramma zou onderdeel moeten vormen van ieder screeningsprogramma.
- Het bij de Tweede Kamer aanhangige Wetsvoorstel bevolkingsonderzoek biedt een geëigend beheerskader voor genetische screeningsprogramma's.
- Screening van pasgeborenen op later in het leven mogelijk optredende onbehandelbare ziekten acht de commissie niet acceptabel.
- De commissie is eveneens vooralsnog tegen screening op onbehandelbare aandoeningen die later op de kindertijd optreden.
- De commissie bepleit terughoudendheid ten aanzien van systematische opsporing van predisposities.

- .....
- Screening van (jonge) volwassenen mag dan pas overwogen worden indien de voordelen ervan evident opwegen tegen de nadelen en wanneer aan een aantal nader door de commissie geformuleerde voorwaarden is voldaan. De commissie denkt hierbij bijvoorbeeld aan onderzoek op dragerschap van sommige hemoglobinoopathieën en van cystische fibrose.

.....

Erfelijkheidsonderzoek en verzekeringen

- De commissie gaat ervan uit dat de toegang tot de basis-ziektekostenverzekering en tot de sociale zekerheidsregelingen in het algemeen gewaarborgd is.
- De commissie acht in verdere discussie overleg geboden met de verzekeraars over de complexe problematiek (die zich overigens verder uitstrekt dan het gebied van de erfelijkheidsdiagnostiek).
- De commissie beveelt aan gericht erfelijkheidsonderzoek bij de toegang tot levens-, arbeidsongeschiktheids- en individuele pensioenverzekeringen te verbieden.
- De commissie acht in de hiervoor bedoelde verzekeringskaders beperking van het recht noodzakelijk te vragen naar reeds bekende genetische gegevens: geen mededelingsplicht over de resultaten van erfelijkheidsonderzoek dat de aspirant-verzekeringnemer of diens verwanten hebben ondergaan, voor zover het betreft een te sluiten verzekering tot een reële behoeftegrens passend bij de maatschappelijke positie van de aspirant-verzekeringnemer.
- De commissie acht het noodzakelijk dat ter realisering van de aanbevelingen met betrekking tot de verzekeringssector wetgeving tot stand komt.
- In het kader van de nadere regeling, die op grond van artikel 7 van de Wet persoonsregistraties met betrekking tot opname van privacy-gevoelige gegevens tot stand wordt gebracht, moet ook een reglementsplicht

.....

voor registraties van genetische gegevens aan de private sector worden opgelegd. In afwachting daarvan is zelfregulering geboden.

.....

9 Erfelijkheidsonderzoek en arbeid

- De commissie wijst onderzoek naar erfelijke aanleg in het kader van de aanstellingskeuring af. Zij doelt hierbij bijvoorbeeld op onderzoek naar erfelijk bepaalde gevoeligheid voor giftige stoffen op de werkplaats en naar mogelijk later in het leven optredende erfelijke ziekten.
- Indien in de toekomst betrouwbare onderzoeksmethoden beschikbaar zouden komen kan toepassing daarvan hoogstens overwogen worden in bijzondere situaties, ter bescherming van een aantoonbaar gezondheidsbelang van de betrokkene of van derden. Hierbij moet dan wel worden voldaan aan alle voor aanstellingskeuringen te hanteren criteria.
- De in 1989 voor aanstellingskeuringen in algemene zin door de Interdepartementale Werkgroep Aanstellingskeuringen geformuleerde criteria zouden aangevuld moeten worden met de algemene maatschappelijke voorwaarde dat onderzoeksmethoden niet mogen leiden tot ongerechtvaardigde differentiatie en discriminatie van groepen in de samenleving.
- Indien de aanbevelingen van de Interdepartementale Werkgroep Aanstellingskeuringen, aangevuld in de hiervoor bedoelde zin, niet binnen afzienbare tijd tot zelfregulering leiden, is wetgeving noodzakelijk.
- Het bewaren van eventuele erfelijkheidsgegevens verkregen bij een aanstellingskeuring moet plaatsvinden met inachtneming van de bepalingen van de Wet persoonsregistraties.
- Eventuele gegevens bij de bedrijfsarts moeten gescheiden van (personeels)registraties van de werkgever worden bewaard.



- .....
- Het toestemmingsvereiste voor opname van dergelijke gegevens in bestanden en het recht op vernietiging zou volgens de commissie vastgelegd moeten worden in het kader van de Wet Persoonsregistraties (nadere regeling van opname van privacygevoelige gegevens in persoonsregistraties). In afwachting daarvan is zelfregulering geboden.
  - Een medische keuring bij de toegang tot collectieve persioen- en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen wordt overbodig en onnuttig geacht door de Interdepartementale Werkgroep Aanstellingskeuringen. De commissie sluit zich daarbij aan. Zij dringt aan op spoedige realisering van de desbetreffende aanbevelingen van deze werkgroep.

.....

10 Nieuwe ontwikkelingen

- Pre-implantatie diagnostiek en het daarop gerichte onderzoek wordt door de meerderheid van de commissie onder bepaalde voorwaarden toelaatbaar geacht; de context van de concrete hulpvraag speelt hierbij een rol. Wel bepleiten deze leden van de commissie vooralsnog terughoudendheid.
- De commissie formuleert een aantal inhoudelijke en procedurele voorwaarden waaraan dergelijk onderzoek moet voldoen:
  - het doorkweken van het pre-embryo mag niet langer plaatsvinden dan het beantwoorden van de in het onderzoeksprotocol geformuleerde vraag noodzakelijk is en is gebonden aan een maximum duur van veertien dagen na de bevruchting (afgezien van de tijd dat het ontwikkelingsproces wordt stilgelegd);
  - het moet onmogelijk zijn de kennis op andere wijze te verkrijgen;
  - pre-embryo's die voor experimenteel onderzoek zijn gebruikt mogen niet worden geïmplantéerd;

- .....
- toetsing door een medisch-ethische commissie en de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO), ondergebracht bij de Gezondheidsraad, is noodzakelijk.
  - Ten aanzien van somatische gentherapie is de commissie van mening dat wanneer het experimentele stadium is gepasseerd, deze vorm van therapie beschouwd kan worden als een behandelingsmethode die in essentie niet verschilt van andere medische behandelingsmethoden.
  - De commissie formuleert een aantal inhoudelijke en procedurele voorwaarden die van toepassing zijn gedurende het experimentele stadium van somatische gentherapie.
  - Met betrekking tot kiembaan gentherapie bepleit de commissie een moratorium binnen de beroepsgroep voor experimenten bij de mens.

.....

#### 11 Nader onderzoek

- Op diverse plaatsen in het advies doet de commissie aanbevelingen voor nader onderzoek en wel als volgt.
- De commissie beveelt aan nader onderzoek te verrichten naar de (psychosociale) voor- en nadelen van het voortijdig verwerven van kennis omtrent mogelijke erfelijke aandoeningen of afwijkingen, die zich op latere leeftijd kunnen openbaren, met name indien nog geen behandeling kan worden geboden.
  - De verdere ontwikkelingen voor neonatale DMD-screening (spierdystrofie van Duchenne), vooral ook wat betreft de verwachting dat een therapie beschikbaar komt, moeten nauwkeurig worden gevolgd.
  - Bezien zou moeten worden of een eventuele uitbreiding van de screening van pasgeborenen op behandelbare aandoeningen of afwijkingen nodig is.
  - De mogelijkheden voor screening van (jonge) volwassene(n) (zoals screening op dragerschap van sommige hemoglobinopathien en cystische fibrose) moeten nauwlettend worden gevolgd.

- De commissie beveelt aan het Gezondheidsraadadvies Mutageniteit van 1981 te herzien.
- Het nut van bloedonderzoek van alle (of grote groepen van) zwangeren voor opsporing van een verhoogd risico op een neuraalbuisdefect of een chromosomale aandoening van de foetus verdient verdere evaluatie.
- Nadere ontwikkelingen bij het in kaart brengen van genetische informatie kan ook tot verbreding van inzicht in de wisselwerking van erfelijke en niet-erfelijke factoren leiden. Dat kan nieuwe mogelijkheden van preventie tot gevolg hebben, waarbij epidemiologische onderzoek een bijdrage kan leveren. Ook bij epidemiologisch onderzoek moeten overigens de rechten van de te onderzoeken persoon in acht worden genomen. Bovendien moet dit getoetst worden door medisch-ethische commissies.
- De waarborgen die zelfregulering in de praktijk biedt ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer in verband met genetische registraties zouden nader onderzocht en getoetst moeten worden.  
Nader onderzoek naar (en discussie over) het gebruik van voorspellende medische gegevens in meer algemene zin bij de toegang tot maatschappelijke voorzieningen is noodzakelijk.  
De commissie beveelt aan de door haar voorgestelde maatregelen in het kader van verzekeringen nader te onderzoeken op mogelijke implicaties van de Europese eenwording en de in dat kader te verwachten ontwikkelingen.
- De commissie acht de totstandkoming van een 'individueel' genenpaspoort niet reëel. Wel adviseert zij de mogelijkheden van dragerschapstesten op bevolkingsniveau door middel van DNA-technieken, verder na te gaan.

.....

.....

## 1.2 Beknopte beantwoording van de adviesaanvraag.

.....

Pre- en postnatale diagnostiek in het kader van de erfelijkheidsadvisering.

De vragen ten aanzien van de stand van zaken en met betrekking tot de indicatiestellingen beantwoordt de commissie in paragraaf 3.2.

Wat betreft een kosten-effectiviteitsanalyse meent de commissie dat daaraan in het kader van erfelijkheidsdiagnostiek en genetisch screenen een aantal fundamentele bezwaren kleeft (paragraaf 4.1.2).

Ten aanzien van de voor planning van voorzieningen benodigde gegevens verwijst de commissie naar de gegevens in paragraaf 3.2 en naar het Jaaradvies 1990 van de Gezondheidsraad.

Wat betreft het op kwaliteit gerichte wettelijk beheerskader acht de commissie de huidige situatie bevredigend, zodat zij geen extra maatregelen in deze voorstelt. Zij vraagt wel bijzondere aandacht voor de rol van de erfelijkheidsadviseur; deze bespreekt zij in paragraaf 4.1.1.

Aan de psychosociale, ethische, juridische en andere maatschappelijke gevolgen van erfelijkheidsdiagnostiek besteedt de commissie uitvoerig aandacht in hoofdstuk 4.

.....

Opsporing van erfelijk bepaalde aandoeningen die later in het leven optreden

Hiervoor verwijst de commissie onder meer naar de paragrafen 3.3.2, 4.1.1 en 4.3.



.....

.....

2 ALGEMEEN

.....

2.1 De adviesaanvraag

Bij brief van 11 februari 1988, DGVGZ/GBO/MBO-10101, verzochten de Minister en de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur de Gezondheidsraad te adviseren over Erfelijkheidsgenetica en Gentherapie. De adviesaanvraag was als volgt geformuleerd:

.....

In de periode 1977 - heden heeft uw Raad met betrekking tot de klinische genetica/erfelijkheidsadviesing de volgende adviezen uitgebracht:

- Advies inzake Genetic counseling (1977);
- Advies inzake screening op aangeboren stofwisselingsziekten (1979);
- Advies inzake Cytogenetische Laboratoria (1979);
- Advies inzake Erfelijkheidsadviesing (1980).

In deze adviezen heeft u de stand van de wetenschap belicht alsmede de ethische implicaties aangegeven van de toepassing van toen bekende technieken voor pre- en postnatale diagnostiek in het kader van de erfelijkheidsadviesing.

Inmiddels is in 1984 mede op basis van uw adviezen de functie postnataal chromosoomonderzoek en prenatale diagnostiek onder het plannings- en vergunningenstelsel van artikel 18 van de Wet ziekenhuisvoorzieningen gebracht. Daarbij is op 13 augustus 1987 (Stcrt. 11 augustus 1987 nr. 152) het Planningsbesluit postnataal chromosoomonderzoek en prenatale diagnostiek van kracht geworden waarin de behoefte aan genoemde functie tot 1990 is vastgesteld en is aangegeven hoe de eerstkomende jaren in die behoefte kan worden voorzien. In deze planningsregeling kon slechts rekening worden gehouden met de toepassing van pre- en postnataal chromosoomonderzoek alsmede met de toepassing van prenataal biochemisch en prenataal DNA-onderzoek. Voor de laatste twee genoemde vormen van prenatale diagnostiek kon evenwel wegens het ontbreken van adviezen ter zake slechts een zeer globale behoeftevaststelling plaatsvinden.

Conform uw verwachtingen hebben zich ten aanzien van klinische genetica/erfelijkheidsadviesing de laatste jaren

belangrijke ontwikkelingen voorgedaan waar u in uw bovengenoemde adviezen nog slechts in geringe mate of zelfs in het geheel geen rekening mee kon houden. Met name de ontwikkelingen met betrekking tot erfelijke bepaalde aandoeningen vragen om nadere bestudering teneinde het overheidsbeleid ter zake vorm te geven.

De mogelijkheden om de aanwezigheid van erfelijk bepaalde afwijkingen op te sporen zijn sterk toegenomen. Dit geldt ook voor het vaststellen van het risico op het later optreden van een erfelijk bepaalde aandoening. Het gaat bij het laatste onder andere om ernstige ziekten van het zenuw- en spierstelsel (voorbeeld: ziekte van Huntington) of van de nieren (voorbeeld: cystenieren). Maar ook kunnen de komende jaren erfelijkheidsmerkers beschikbaar komen voor frequent voorkomende ziekten zoals hart- en vaatziekten en sommige vormen van suikerziekte.

Erfelijkheidsdiagnostiek beperkt zich in de toekomst dus niet meer tot vragen inzake de voortplanting, zoals het risico van een ouderpaar op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijk bepaalde bepaalde aandoening, of het diagnostiseren van zo'n afwijking bij de foetus of de pasgeborene. Het onderzoek zal zich in toenemende mate ook kunnen gaan richten op de risico's van een bepaald individu om later in het leven een erfelijk bepaalde aandoening te ontwikkelen. Soms zal het gaan om een ziekte ten aanzien waarvan preventieve maatregelen mogelijk zijn (bijvoorbeeld de aanleg voor hart- en vaatziekten), maar soms ook om een ziekte ten aanzien waarvan, wat het betrokken individu zelf betreft, noch preventief noch therapeutisch maatregelen voorhanden zijn (bijvoorbeeld de ziekte van Huntington).

Daar waar sprake is van erfelijkheidsmerkers voor frequent voorkomende ziekten, zal ook de vraag naar het nut van bevolkingsonderzoek in de zin van genetisch screenen van (deel)populaties aan de orde komen.

Tenslotte heeft de ontwikkeling van laboratoriumonderzoek op DNA-niveau in principe de mogelijkheid geopend tot de zogenoemde "somatische" gentherapie, waarbij men tracht een genetische afwijking op gen-niveau te cureren. Zo worden bijvoorbeeld pogingen ondernomen om in beenmergcellen van patiënten met een erfelijke beenmergziekte (bijvoorbeeld thalassemie) een gezond gen in te brengen. Deze vorm van gentherapie verandert niets aan de erfelijke aanleg van het aldus behandelde individu en heeft als zodanig minder dringende ethische en juridische implicaties.

Anders zou dit liggen bij een eventuele kiemceltherapie, waarbij men tracht genetische afwijkingen van een bevruchte eicel te repareren. Hoewel er nog geen sprake is van de uitvoerbaarheid van deze laatste vorm van gentherapie is het wellicht aangewezen om nu reeds aandacht te schenken aan de ethische en juridische aspecten van experimenteel laboratoriumonderzoek op dit gebied. Richtlijnen hiervoor zijn onder andere in de VS ontwikkeld.

De bovenstaande globale opsomming maakt duidelijk dat met name de ontwikkelingen op het gebied van het opsporen en voorspellen van erfelijk bepaalde ziekten belangrijke maatschappelijke, ethische en juridische consequenties kunnen hebben. Een belangrijke vraag is bijvoorbeeld die naar de toepassingen buiten de individuele gezondheidszorg, met name in hoeverre de feitelijke gegevens betreffende iemands erfelijke aanleg een rol mogen spelen in de arbeidssituatie en bij het afsluiten van verzekeringen.

Ik zou gaarne uw advies over deze materie ontvangen, waarbij ik u moge verzoeken in ieder geval antwoord te geven op de volgende vragen.

- I Pre- en postnatale diagnostiek in het kader van de erfelijkheidsadviesing
- 1 a Welke vormen van pre- en postnatale diagnostiek worden thans/zullen binnen afzienbare tijd in Nederland kunnen worden toegepast?
  - b In welke fase(n) van implementatie verkeren bedoelde vormen van diagnostiek in de periode tot 1995 (experimentele toepassing, fase van ontwikkelingsgeneeskunde, reguliere klinische toepassing)?
  - c Welke indicatiestellingen worden/dienen bij elk van bovenbedoelde vormen van diagnostiek te worden gehanteerd?
  - d Heeft het feit dat voor veel erfelijk bepaalde aandoeningen geen adequate behandelmethoden aanwezig zijn invloed op de indicatiestelling?
  - e In hoeverre kan worden gesteld dat de toepassing van bovenbedoelde vormen van diagnostiek kosteneffectief is/zal zijn?
- 2 a Wat is de behoefte aan pre- en postnatale diagnostiek in de periode tot 1995 (uitgedrukt in een jaarlijks aantal onderzoeken)?
- b Kan in dez behoefte worden voorzien met de thans bestaande centra voor pre- en postnatale diagnostiek?
- 3 Voor welke vormen van pre- en postnatale diagnostiek, op welke gronden en gedurende welke termijn, wordt een (wettelijk) beheerskader zoals artikel 18 Wet ziekenhuisvoorzieningen, raadzaam geacht?
- 4 Met welke bijzondere voorzorgen dient deze diagnostiek te worden omgeven in verband met mogelijke negatieve psychologische gevolgen van het onderzoek voor de onderzochte leden van de familie? Welke maatschappelijke, ethische en juridische consequenties zijn aan deze nieuwe ontwikkelingen verbonden en welke maatregelen zijn naar uw mening nodig om ongewenste gevolgen te voorkomen?
- II Opsporing van (de aanleg voor) erfelijk bepaalde aandoeningen die later in het leven optreden



- 1 Welke nieuwe ontwikkelingen doen zich voor op het gebied van genetisch screenen die binnen afzienbare tijd tot nieuwe praktische toepassingen in Nederland kunnen leiden?
- 2 Hoe is uw opvatting over de wenselijkheid van deze toepassingen uit het oogpunt van volksgezondheid.
- 3 Welke omvang zouden de naar uw mening wenselijke vormen van "voorspellende diagnostiek" in Nederland kunnen aannemen?
- 4 Welke maatschappelijke, ethische en juridische consequenties zijn aan deze ontwikkelingen verbonden en welke maatregelen zijn naar uw mening nodig om ongewenste gevolgen te voorkomen, met name wat betreft toepassingen c.q. gebruik van gegevens buiten de (individuele) gezondheidszorg (verzekeringen, werksituatie)?

III Genterapie

- 1 Welke vormen van somatische genterapie kunnen binnen afzienbare tijd in Nederland worden toegepast en op welke schaal?
- 2 Aan welke bijzondere voorwaarden dient de toepassing van deze behandeling naar uw mening te voldoen?
- 3 Zal in Nederland binnen afzienbare tijd sprake kunnen zijn van experimenteel laboratoriumonderzoek op het gebied van humane kiemcel-genterapie? Aan welke voorwaarden dient zulk onderzoek naar uw mening te worden gebonden?

Gezien de veelomvattendheid van de onderhavige materie enerzijds en anderzijds de noodzaak voor mij om reeds op korte termijn inzicht te krijgen in met name de beleidsmatige aspecten en het mogelijke gebruik van genetische gegevens buiten de gezondheidszorg verzoek ik u in uw advisering prioriteit te geven aan de beantwoording van de vraagpunten van de onderdelen I en II.

Met veel belangstelling zie ik dit eerste deeladvies tegemoet.

De Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,

mr drs L.C. Brinkman

De Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,

drs D.J.D. Dees

.....

.....

.....

.....

2.2 De commissie

De vice-voorzitter van de Gezondheidsraad installeerde op 30 oktober 1987 een commissie die tot taak kreeg de adviesaanvraag t.e beantwoorden. Bij het uitbrengen van dit advies heeft de commissie de volgende samenstelling:

- mw prof mr HDC Roscam Abbing, voorzitter.  
hoogleraar gezondheidsrecht,  
Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht
- prof dr ir JH van Bommel  
hoogleraar medische informatica  
Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof dr D Bootsma  
hoogleraargenetica  
Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof mr JKM Gevers  
hoogleraar gezondheidsrecht  
Universiteit van Amsterdam
- drs BCJ Hamel  
klinisch geneticus  
hoofd Werkgroep Erfelijkheidsadviezen,  
Antropogenetisch Instituut, Sint Radboudziekenhuis,  
Nijmegen
- drs WLAM de Kort  
bedrijfsarts-toxicoloog  
Medisch Biologisch Laboratorium TNO, Rijswijk
- prof dr HM Kuitert  
emeritus-hoogleraar ethiek

- .....
- prof dr HJJ Leenen  
hoogleraar sociale achtergronden van gezondheid en  
gezondheidszorg  
Universiteit van Amsterdam
  - prof dr AGM van Melsen  
emeritus-hoogleraar wijsbegeerte
  - prof dr MF Niermeijer  
hoogleraar klinische genetica  
Erasmus Universiteit Rotterdam
  - prof dr PL Pearson  
hoogleraar genetica  
Rijksuniversiteit Leiden
  - mw mr ETM Olsthoorn-Heim, secretaris  
secretaris bij de Gezondheidsraad
  - drs GMWR de Wert, secretaris  
wetenschappelijk medewerker  
Instituut voor Gezondheidsethiek, Maastricht

- .....
- Als adviseurs van de commissie zijn opgetreden:
- prof dr H van den Berghe  
directeur van het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid,  
Katholieke Universiteit Leuven  
Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg Leuven
  - prof dr P Borst  
wetenschappelijk directeur Nederlands Kanker Instituut,  
Amsterdam
  - mw drs RM den Hartog-van Ter Tholen  
ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,  
Rijswijk
  - drs Y Poortman  
directeur Vereniging Samenwerkende Ouder- en  
Patientenorganisaties betrokken bij erfelijke en/of  
aangeboren afwijkingen  
VSOP), Baarn
  - prof dr GH Zeilmaker  
hoogleraar fysiologie van de voortplanting  
Erasmus Universiteit Rotterdam

.....

.....

De administratie van het commissiewerk was in handen van mw CJM Roodbol

De commissie vergaderde 27 maal en bracht haar advies uit op 29 december 1989.



.....

.....

3 GEZONDHEIDSZORG EN WETENSCHAP

.....

3.1 Inleiding\*

Aangeboren en erfelijke aandoeningen zijn een belangrijke bron van ziekte en sterfte bij de mens (GR77, Sa86, GR88a, Ga89). In het eerste levensjaar vormen deze aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak, althans in de westerse wereld, waar de traditionele oorzaken van kindersterfte (ondervoeding, infectieziekten) grotendeels naar de achtergrond zijn gedrongen. Ook bij ziekte en sterfte op latere leeftijd speelt erfelijkheid een rol. Zo heeft men erfelijke componenten ('vatbaarheden' of predisposities) ontdekt in het optreden van hart- en vaatziekten en van kanker, de belangrijkste oorzaken van ziekte en sterfte op oudere leeftijd.

In ons land berust minstens 32 procent van de sterfte in het eerste levensjaar op aangeboren en erfelijke aandoeningen. Deze raming is waarschijnlijk te laag, omdat lang niet alle afwijkingen bij overleden babies daadwerkelijk worden vastgesteld. In de leeftijdsgroep van 1 tot 15 jaar is nog eens 13 procent van de sterfte het gevolg van een aangeboren of erfelijke aandoening.

Minstens zo belangrijk zijn de chronische lichamelijke of geestelijke handicaps. Britse onderzoeken hebben laten zien dat rond de leeftijd van zeven jaar ruim een op de twintig kinderen een ontwikkelingsachterstand of andere handicap

.....

\* Deze paragraaf berust mede op twee publikaties van prof dr H Galjaard (VAGZ Magazine 1986). De commissie is de heer Galjaard erkentelijk voor deze bijdrage aan het advies.

heeft en dat niet minder dan 85 procent hiervan het gevolg is van een aangeboren afwijking.

Tussen de 4 en 6 procent van de op tijd (à terme) geboren babies heeft een aangeboren of erfelijke aandoening. Gezien het huidige geboortecijfer gaat het in ons land om zeven tot tienduizend kinderen per jaar. Sommige afwijkingen zijn zo gering, dat ze geen problemen geven. Andere kunnen met een effectieve behandeling worden verholpen; de meeste echter niet. De gevolgen hangen in dat laatste geval sterk af van de aard van de afwijking. Het kan gaan om een ernstige ziekte, waarbij de patient langzaam achteruitgaat en uiteindelijk sterft, en anderzijds om handicaps die de levensverwachting nauwelijks beïnvloeden, maar soms wel nopen tot intensieve begeleiding van de betrokkene.

Ook op latere leeftijd speelt erfelijkheid een rol bij het ontstaan van ziekten. Te denken valt aan bepaalde hart- en vaatziekten en vormen van kanker, en aandoeningen van het zenuwstelsel zoals de spierziekte van Huntington en de preseniele dementie van Alzheimer. Soms speelt erfelijkheid een hoofdrol, soms een bijrol. Ieder mens heeft erfelijk bepaalde vatbaarheden voor het krijgen van bepaalde ziekten op jongere of oudere leeftijd. Door de vorderingen in het wetenschappelijk onderzoek wordt steeds meer bekend over die vatbaarheden.

Dit alles verklaart de nog steeds groeiende aandacht voor aangeboren en erfelijke aandoeningen. De laatste tientallen jaren is door wetenschappelijk onderzoek steeds meer inzicht ontstaan in de aard van de verschillende categorieën afwijkingen. Dit inzicht en de ontwikkeling van nieuwe onderzoeksmethoden hebben gaandeweg de mogelijkheden voor erfelijkheidsdiagnostiek enorm vergroot.

Aangeboren en erfelijke aandoeningen kan men naar oorzaak of achtergrond als volgt onderscheiden (zie ook bijlage 1):

.....

- aandoeningen die ontstaan door schadelijke uitwendige

.....

factoren tijdens de ontwikkeling van het embryo

Deze factoren kunnen bijvoorbeeld gelegen zijn in bepaalde ziekten van de zwangere, sommige infecties, blootstelling aan ioniserende straling of bepaalde chemische stoffen, en in geneesmiddelengebruik. Deze categorie vormt vermoedelijk niet meer dan enkele procenten van het totale aantal afwijkingen. Preventie is meestal mogelijk door goede voorlichting en begeleiding van de ouders bij volgende zwangerschappen.

.....

- chromosoomafwijkingen

Meestal ontstaan deze tijdens de vorming van de geslachtscellen of de eerste delingen van de bevruchte eicel. De kans op deze afwijkingen neemt toe met de leeftijd van de vrouw en wordt bijvoorbeeld ook groter bij blootstelling aan uitwendige invloeden als straling of bepaalde stoffen. Minstens de helft van de spontane miskramen berust op chromosoomafwijkingen van de vrucht. Ondanks deze natuurlijke selectie heeft toch nog 1 op de 200 levendgeborenen een chromosoomafwijking; in ons land betreft het jaarlijks ongeveer 900 babies. Meestal is er dan sprake van meervoudige aangeboren misvormingen, geestelijke achterstand (mentale retardatie) of stoornissen in de geslachtelijke ontwikkeling en functie. Een klein percentage van de chromosoomafwijkingen wordt overgeërfd van één van de ouders, die dan een (gezonde) drager is. Het herhalingsrisico na de geboorte van een kind met een chromosoomafwijking (dat wil zeggen: de kans dat een volgend kind ook de aandoening zal hebben) hangt sterk af van de aard van de afwijking.

.....

- genmutaties

Deze kunnen leiden tot erfelijke (stofwisselings)ziekten. Genmutaties ontstaan door moleculaire 'fouten' in het DNA tijdens de geslachtsceelvorming en tijdens de evolutie van de mens. Zogenaemde recessieve mutaties (zie ook bijlage 1) kunnen onopgemerkt van generatie op generatie worden doorgegeven. Pas bij nageslacht van twee dragers van dezelfde mutatie is er een hoge kans (25 procent) dat er een kind met een



erfelijke ziekte wordt geboren. Zogeheten dominante mutaties zullen vrijwel altijd tot ziekteverschijnselen leiden en de betrokken patiënten hebben 50 procent kans de mutatie en de ziekte aan hun nageslacht door te geven.

Inmiddels zijn er meer dan 4000 op genmutaties gebaseerde ziekten bekend, die samen bij een half tot anderhalf procent van de levendgeboren babies voorkomen (Mck88), maar soms zich pas op latere leeftijd doen gelden. In ons land gaat het jaarlijks om ongeveer 1750 patiënten.

.....

- een combinatie van veelal nog onbekende uitwendige factoren en een bepaalde erfelijke aanleg

Afwijkingen die hierop berusten, komen bij 2,5 tot 4 procent van de levendgeboren babies voor. Bekende voorbeelden zijn het open ruggetje (spina bifida), aangeboren hartgebreken en klompvoet. Na de geboorte van een kind met een dergelijke misvorming is de kans op herhaling meestal verhoogd. De combinatie van uitwendige factoren en erfelijke aanleg speelt daarnaast een belangrijke rol bij het ontstaan van bepaalde ziekten op oudere leeftijd, zoals al eerder genoemd.

Tabel 1 laat de mate van optreden (incidentie) en het herhalingsrisico zien van enkele van de meest bekende aangeboren of erfelijke aandoeningen.

.....

### 3.2 Erfelijkheidsonderzoek in de klinisch-genetische centra

In deze paragraaf bespreekt de commissie de verschillende methoden om aangeboren en erfelijke aandoeningen voor of na de geboorte vast te stellen. Zij gaat daarbij in op de indicatiestelling voor dergelijk onderzoek (diagnostiek) en de wijze waarop in ons land erfelijkheidsonderzoek, -voorlichting en -begeleiding gestalte hebben gekregen. De stichtingen Klinische Genetica (acht centra) nemen in ons land een vooraanstaande plaats in op dit gebied. De commissie geeft in bijlage 2 een overzicht van ontstaanswijze, samenwerkingsverband en activiteiten van deze centra.

Tabel 1 Incidenties en herhalingsrisico's voor aangeboren afwijkingen

	incidentie levend- geborenen	herhalingsrisico
<b>CHROMOSOOMAFWIJKINGEN</b>		
- geslachtschromosomale afwijking bij de man	1 : 400	
- geslachtschromosomale afwijking bij de vrouw	1 : 700	
- autosomale trisomieën	1 : 700	1 - 2 %
- Down syndroom varieert met leeftijd van de vrouw van <1 : 1000 tot	> 1 : 10	
- ook voor andere chromosoomafwijkingen is er een relatie met leeftijd moeder		
- gebalanceerde translokaties (dragers)	1 : 500	varieert van <5%
- ongebalanceerde met structurele afwijkingen (patiënten)	1 : 2500	tot 100%, afhankelijk van type afwijking
<b>ERFELIJKE (STOFWISSELINGS)ZIEKTEN</b>		
dominante overerving		
- familiale hypercholesterolemie	1 : 500	
- chorea van Huntington	1 : 5000	50%
- syndroom van Marfan	1 : 20000	
- <u>autosomaal recessief</u>		
- cystische fibrose	1 : 2500	
- fenylketonurie	1 : 12000	25%
- mucopolysaccharidose	1 : 25000	
X-gebonden		
- Duchenne spierdystrofie	1 : 7000	25% (zoons 50%)
- hemofilie	1 : 10000	
<b>MULTI FACTORIËLE MISVORMINGEN</b>		
- spina bifida	1-4 : 1000	1 - 6%
- anencefalie	0,5-4 : 1000	1 - 5%
- congenitale hartafwijkingen	6-8 : 1000	1 - 4%
- klompvoet	1-6 : 1000	2 - 8%
- gespleten verhemelte/hazelip	0,5-1,5 : 1000	3 - 6%

\* Deze getallen komen uit de internationale literatuur, ze hoeven niet correct te zijn voor Nederland. Zo is de incidentie van cystische fibrose in ons land 1 op 3600 en van fenylketonurie 1 op 10000.

.....

.....

### 3.2.1 Postnataal chromosoomonderzoek

Chromosoomafwijkingen kan men vinden door het chromosomenpatroon van cellen onder de lichtmicroscop te bestuderen. Het hier bedoelde chromosoomonderzoek vindt plaats na de geboorte (postnataal). bij kinderen of volwassenen. Men neemt gewoonlijk bij de betrokkene enig bloed af, waarna men bepaalde cellen daaruit (lymfocyten) in een kweekmedium tot deling aanzet; na een korte kweektijd kan men het chromosomenpatroon van de cellen onderzoeken. Doel van dit chromosoomonderzoek is vroege diagnostiek, zodat men de vaak jonge patiëntjes na vaststelling van een afwijking optimaal kan begeleiden en onnodig verder onderzoek kan voorkomen. Daarnaast kan de hulpverlener de ouders en andere familieleden tijdig voorlichten over een verhoogd risico bij eventuele (volgende) zwangerschappen. Wat dit laatste betreft is vooral tijdige identificatie via familie-onderzoek van dragers van bepaalde chromosomale erfelijke afwijkingen\* belangrijk. Desgewenst kunnen paren dan beslissingen nemen voor er sprake is van een eerste zwangerschap.

.....

De indicaties voor postnataal chromosoomonderzoek zijn de volgende:

- het herhaaldelijk optreden van een spontane miskraam of (zeer) vroege geboorte (partus immaturus of prematurus); in dergelijke gevallen dienen man en vrouw op dragerschap van een chromosoomafwijking te worden onderzocht.
- de aanwezigheid van misvormingen bij een al dan niet levend geboren kindje;
- de aanwezigheid van combinaties van afwijkingen (syndromen) die het bestaan van een chromosoomafwijking doen vermoeden (bijvoorbeeld mongolisme ofwel het syndroom van Down);
- een abnormale geslachtelijke ontwikkeling;

.....

\* Namelijk chromosomale afwijkingen in gebalanceerde vorm (zie tabel 1) waarvan de drager geen daarmee samenhangende ziekteverschijnselen vertoont.

- het vermoeden van dragerschap in verband met een mogelijk erfelijke chromosoomafwijking bij een patient in gezin of familie;
- het vermoeden van aan het X-chromosoom gebonden geestelijke achterstand (mentale retardatie); ongeveer een-negende van het aantal gevallen van zwakzinnigheid bij mannen hangt samen met een breekbare plek op het X-chromosoom. De moeder is veelal draagster; een zoon heeft in dat geval bijna 50 procent kans op zwakzinnigheid. Dochters hebben 50 procent kans draagster te zijn. Een deel van de draagsters vertoont een lichte tot matige geestelijke achterstand. Familie-onderzoek naar dragerschap is dus van groot belang, als deze oorzaak van zwakzinnigheid in een familie is vastgesteld.
- het vermoeden van een bepaalde erfelijke ziekte waarbij chromosoombreuken veelvuldig optreden.

Daarnaast wordt chromosoomonderzoek van beenmergen bloedcellen verricht ten behoeve van diagnostiek en behandeling bij patienten met leukemie en andere zogeheten myeloproliferatieve aandoeningen.

De resultaten van postnataal chromosoomonderzoek in ons land over het jaar 1986 zijn vermeld in tabel 2, Bij vergelijking tussen de centra blijkt, dat het totale percentage vastgestelde chromosoomafwijkingen weinig varieert en tussen de 20 en 30 procent ligt. Omdat uit bevolkingsonderzoek is gebleken, dat 1 op de 200 levendgeborenen een chromosoomafwijking heeft, zouden in ons land jaarlijks ongeveer 900 nieuwe patienten en dragers moeten worden gevonden. Tabel 2 laat echter zien, dat in 1986 in werkelijkheid bij 1150 personen een chromosoomafwijking is ontdekt (afgezien van het beenmergonderzoek). De verklaring voor dit verschil is een zeker inhaal-effect. Het betreft vooral de niet eerder vastgestelde chromosoomafwijkingen bij gehandicapten in instituten. Dit inhaal-effect lijkt snel af te nemen.

.....

De laatste jaren doet zich een zekere stabilisering voor van het totale aantal aanvragen voor chromosoomonderzoek. Het aantal zal vermoedelijk niet boven de 6000 of 7000 uitkomen. Dank zij de aanwezige laboratoriumvoorzieningen en de goede samenwerking tussen de klinisch-genetische centra en de diverse artsen elders in de gezondheidszorg (vooral kinderartsen, huisartsen, jeugdartsen en artsen in de gehandicaptenzorg) zijn in ons land de meeste patiënten en veel dragers met een chromosoomafwijking bekend. Dit maakt tijdige erfelijkheidsvoorlichting mogelijk.

.....

### 3.2.2 Biochemisch onderzoek

Voor vaststelling van de op één afwijkend gen berustende erfelijke aandoeningen volgt men andere onderzoeksmethoden dan chromosoomonderzoek. Sommige van deze aandoeningen uiteten zich als defecten in bepaalde enzymen. Dat zijn eiwitten die een onmisbare rol vervullen in stofwisselingsprocessen. Voor het stellen van de diagnose kan men nagaan of bepaalde produkten van het stofwisselingsproces al dan niet aanwezig zijn (metabolistudies). Een andere methode is om rechtstreeks te bepalen of het enzym wel of niet aanwezig is (enzymdiagnostiek). De meeste laboratoria die beide soorten onderzoek\* in ons land uitvoeren, zijn verbonden aan de academische kinderziekenhuizen. Zij onderzoeken urine, bloed en soms andere lichaams(vloei)stoffen op abnormale stofwisselingsprodukten. Men maakt daarbij meestal gebruik van chromatografische en elektroforetische scheidingsmethoden. Met meer ingewikkelde analysemethoden, zoals massaspectrometrie, kan men nader inzicht verkrijgen in de moleculaire aard van een (abnormaal) stofwisselingsprodukt. Jaarlijks komen ongeveer 7000 nieuwe personen (meestal kinderen) voor dergelijk onder-

.....

\* Dit onderzoek, ook wel chemische basisdiagnostiek genoemd, wordt sinds tien jaar door de ziektekostenverzekeraars vergoed; het is aangewezen bij alle kinderen met een onbegrepen ontwikkelingsachterstand of symptomen die een erfelijke (stofwisselings)ziekte doen vermoeden.

zoek in aanmerking komen (met acht centra betekent dat gemiddeld ongeveer duizend per jaar per centrum). Daarnaast zijn er patiënten bij wie reeds een erfelijke stofwisselingsziekte is gevonden en die met een dieet of met geneesmiddelen worden behandeld. Veelal is bij hen chemisch vervolgonderzoek nodig om op tijd te kunnen vaststellen of de behandeling moet worden aangepast. Wachten op ziekteverschijnselen is niet zonder risico; als men te laat is kan er onherstelbare schade zijn ontstaan in de vorm van lichamelijke of geestelijke handicaps.

Tabel 2 laat zien dat de acht centra samen in 1986 4000 personen onderzochten met behulp van metaboliestudies. Bij ongeveer 5 procent van hen vond men een erfelijke stofwisselingsziekte en bij ongeveer 20 procent een niet-erfelijke stofwisselingsstoornis. Deze laatste hing meestal samen met een voedingsgebrek of een bepaalde (infectie)ziekte en verdween spontaan of na behandeling.

Thans zijn meer dan 4000 erfelijke ziekten bekend die op een afwijking in één gen berusten. De meeste zijn zeldzaam. Met onderzoek naar stofwisselingsprodukten kan men nu bij ongeveer 100 van deze ziekten een karakteristieke afwijking in bloed of urine vaststellen.

Voor meer nauwkeurige diagnostiek is het nodig dat men naast de gevolgen van het afwijkende gen ook het verantwoordelijke (enzym)eiwitdefect zelf aantoot. Deze enzymdiagnostiek is nu voor ongeveer 350 erfelijke ziekten mogelijk. Deze analyses vereisen specifieke deskundigheid, die slechts in enkele universitaire laboratoria aanwezig is (vanaf 1985 zijn hiervoor aparte tarieven vastgesteld). Deze vorm van biochemische diagnostiek vindt meestal plaats door spectrofotometrische, fluorometrische of radiometrische analyse van rode of witte bloedcellen, stukjes weefsel (orgaanbiopten) of gekweekte huidcellen (fibroblasten). Naast patiënten met bepaalde erfelijke ziekten kunnen soms ook (gezonde) dragers worden geïdentificeerd. Uit tabel 2 blijkt dat de Nederlandse centra samen in 1986 een kleine 1000 personen onderzochten en bij ruim 200 van hen een erfelijk bepaald enzymgebrek (deficiëntie) ontdek-

Tabel 2 Resultaten gezamenlijke activiteiten Stichtingen Klinische Genetica\*

	aantal onder- zochte personen	gevonden afwijkingen	aantal voorkomen geboortes***
VROEGDIAGNOSTIEK INDEX- PATIËNTEN EN DRAGERS			
- chromosoomonderzoek	5800	1150 (20%)	50-100
- metabolietstudies	4000	220 (5%)	55-110
- enzymdiagnostiek**	940	210 (22%)	50-100
ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING (in complexe situaties)	2260	1/4 geen verhoogd risico 1/2 risico 1-15% 1/4 risico 15-50%	175-350
PRENATALE DIAGNOSTIEK	5150	180 (3,5%)	180-360

\* gegevens over 1986

\*\* gegevens van Nijmegen zijn hierin niet opgenomen.

\*\*\* preventie door afzien van nageslacht of door abortus

ten. Daarnaast vond men nog enkele honderden dragers met een afwijkend gen (recessieve genmutaties) .

Vroege diagnostiek is bij deze erfelijke aandoeningen uiteraard van groot belang. Het nageslacht heeft een kans van 25 of 50 procent op de ziekte. Ouders met een kind met een van deze aandoeningen lopen net risico meer kinderen met dezelfde handicap te krijgen. Tijdige herkenning biedt hen de gelegenheid dit desgewenst te voorkomen.

Het is op dit ogenblik niet te zeggen in welke mate de vroege diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten in ons land gestalte heeft gekregen. Men is nog niet zo ver gevorderd als met het chromosoomonderzoek, maar wel verder dan in de meeste andere landen. Naast de opgebouwde laboratoriumvoorzieningen en deskundigheid is dat te danken aan de belangstelling die kinderartsen hebben voor stofwisselingsziekten. De indruk bestaat dat bij andere medische specialisten de kennis over deze ziekten en over mogelijkheden van vroege diagnostiek nog te wensen overlaat.

.....

### 3.2.3 Onderzoek voor de geboorte

Door Vruchtwateronderzoek, door de vlokentest en eventueel door navelstrengpunctie (onderzoek van foetaal bloed) kan men bij de vrucht het geslacht, afwijkingen van de chromosomen en een steeds groter aantal stofwisselingsziekten vaststellen (zie ook RCP89) . Het gaat hier om prenatale diagnostiek: onderzoek voor de geboorte. Vruchtwateronderzoek geschiedt rond de zestiende week van de zwangerschap, een vlokentest in de tiende week. Een navelstrengpunctie kan pas na de zeventiende week worden uitgevoerd en vereist bijzondere ervaring en deskundigheid.

De belangrijkste indicaties voor prenataal onderzoek zijn:

- een relatief hoge leeftijd van de zwangere (sinds 1985 is in ons land 36 jaar en ouder als grens gesteld);
- een eerder geboren kind met een chromosoomafwijking;



- de man of de vrouw is drager van een gebalanceerde chromosoomafwijking;
- de vrouw is draagster van een geslachtsgebonden erfelijke ziekte (zoals aan het X-chromosoom gebonden mentale retardatie);
- een verhoogde kans bij de vrucht op een open neuraalbuisdefect (zoals een open ruggetje of het ontbreken van de grote hersenen). Bijvoorbeeld: een eerder geboren kind of de man danwel de vrouw heeft zelf de aan-doening, of in de naaste familie komen een of meer patiënten voor. Men kan deze afwijking alleen vaststellen door in de zestiende week van de zwangerschap het gehalte aan AFP (alfafoetoproteïne) in het vruchtwater na te gaan.
- een verhoogde kans bij de vrucht op een (in vruchtwatercellen aantoonbare) erfelijke stofwisselingsziekte. Er is bijvoorbeeld een eerder geboren kind met een dergelijke ziekte of er is dragerschap aangetoond bij de man of de vrouw.
- een verhoogde kans bij de vrucht op een via DNA-onderzoek aantoonbare erfelijke ziekte (zoals cystische fibrose, de spierziekte van Duchenne en hemofilie), omdat de ziekte in de familie voorkomt.
- het gebruik van bepaalde geneesmiddelen door de zwangere waarvan een schadelijke werking voor de vrucht gevreesd wordt;
- een grote kans op een chromosoomafwijking bij de vrucht omdat bij deze via echoscopisch onderzoek een of meer structurele afwijkingen zijn vastgesteld.

Tabel 2 laat zien dat bij bijna vier procent van de ruim 5000 zwangeren die in 1986 onderzocht werden in de klinisch-genetische centra, sprake was van een afwijking van de vrucht. In vrijwel alle gevallen besloten de aanstaande ouders tot afbreking van de zwangerschap. Bij de overige 96 procent kon het onderzoek de ongerustheid bij de betrokkenen wegnemen. De commissie gaat hieronder in op de in dit kader gehanteerde vormen van erfelijkheidsdiagnostiek.

.....

.....

### Prenataal chromosoomonderzoek

Chromosoomafwijkingen kan men bij de vrucht vaststellen door bestudering van het chromosomenpatroon van de cellen in het vruchtwater of in de chorionvlokken. Alle klinisch-genetische centra in ons land verrichten dergelijk onderzoek. Hoeveel zwangeren van wie de vrucht in aanmerking komt voor dit onderzoek, er daarwerkelijk gebruik van maken, is niet precies bekend. Naat schatting vraagt ongeveer de helft van het aantal zwangeren van 36 jaar of ouder om het onderzoek. Bij gerichte voorlichting kan het percentage wellicht stijgen tot 85.

De vlokcentest, die veel eerder in de zwangerschap kan plaatsvinden, heeft voor sommigen de aanvaardbaarheid van prenatale diagnostiek vergroot. In het begin van de zeventiger jaren kwamen Russische, Scandinavische en Chinese onderzoekers op het idee om chromosoomonderzoek te doen in chorionvlokken; deze verkreeg men door tussen de achtste en tiende week van de zwangerschap enig weefsel af te nemen van de zich rond de vrucht ontwikkelende nageboorte (placenta). De Italiaanse onderzoekers Brambati en Simoni toonden enkele jaren geleden de veiligheid en betrouwbaarheid van deze techniek aan (Br86). Inmiddels groeit het aantal centra in de wereld dat kan bogen op grote ervaring met deze methode. Het voordeel van het gebruik van chorionvlokken is, dat de cellen in dit weefsel een grote delingsactiviteit hebben, zodat chromosoomonderzoek doorgaans mogelijk is zonder tijdrovende kweekprocedures. De uitslag van het onderzoek is meestal beschikbaar binnen enkele dagen tot een, uiterlijk twee weken na afname van de vlokken. Bij een eventuele afwijking is desgewenst zwangerschapsafbreking mogelijk door middel van zuigcurettage, een ingreep die een zwangere poliklinisch kan ondergaan. Niet alleen is de ingreep medisch minder ingrijpend, deze is vaak ook geestelijk minder belastend voor de betrokkene dan een latere zwangerschapsafbreking (zoals na een ongunstige uitslag van een vruchtwaterpunctie). Voorts is mogelijk een voordeel, dat de

.....

schikbaar te zijn. Dit maakt de aanwezigheid van een celbank noodzakelijk (de prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten vindt gecentraliseerd plaats in Rotterdam; in de daar opgerichte celbank zijn enkele duizenden cellijnen in de loop der jaren in vloeibare stikstof opgeslagen). Voor met DNA-onderzoek vast te stellen ziekten geldt meestal eveneens, dat cel- of DNA-materiaal van de patient, ouders en eventuele andere familieleden beschikbaar moet zijn.

.....

Prenataal echoscopisch onderzoek naar misvormingen bij de vrucht\*

Verschillende, deels ernstige misvormingen zijn niet vast te stellen door chromosomaal, biochemisch of DNA-onderzoek van chorionvlokken of vruchtwatercellen (n'och gaan ze gepaard met een verhoogd AFP-gehalte in het bloedserum van de moeder of in het vruchtwater). Naar schatting heeft een tot twee procent van de pasgeboren babies een structurele afwijking van hersenen (bijvoorbeeld waterhoofd), aangezicht, hart, urinewegen, spijsverteringskanaal, skelet of ledematen. Vroege ontdekking van een deel van deze afwijkingen is mogelijk geworden dank zij het sterk verbeterde oplossend vermogen van de echoscopie-apparatuur en de algemene beschikbaarheid daarvan. Een reden voor gericht echoscopisch onderzoek is er in de eerste plaats bij zwangerschappen die niet normaal verlopen, zonder dat daarvoor tevoren aanwijzingen bestonden. Te denken valt aan een te snelle of langzame groei van de vruchtholte, aan bloedverlies of aan andere complicaties. Echoscopische vaststelling van een structurele afwijking kan een reden zijn tot verder onderzoek (zoeken naar afwijkingen in andere organen; chromosoomonderzoek) om de diagnose en prognose duidelijker te kunnen stellen. Daarnaast kan men prenatale echoscopie gericht aanbieden aan zwangeren bij wie tevoren een verhoogd risico bekend is op een structurele afwijking bij de vrucht

.....

\* De commissie verwijst hiervoor ook naar het advies dat een commissie van de Gezondheidsraad in 1990 zal uitbrengen over invasieve diagnostiek en therapie bij het ongeboren kind; zij besteedt daarom hier slechts beperkt aandacht aan dit onderwerp.

.....

(bijvoorbeeld na de geboorte van een eerder kind met een dergelijke aandoening).

Meestal ziet men met echoscopisch onderzoek de hierboven genoemde afwijkingen tussen de zestiende en vierentwintigste week van de zwangerschap, of soms nog later. Vaststelling van een ernstige afwijking op dat late tijdstip kan tot bijzondere problemen leiden wat betreft eventuele afbreking van de zwangerschap. De transvaginale echoscopie die nu in opkomst is (EUR89), maakt het misschien mogelijk om de bedoelde misvormingen in een vroeger stadium van de zwangerschap aan te tonen.

De vroege diagnostiek van structurele afwijkingen bij het ongeborn kind door middel van echoscopie\* vereist speciale deskundigheid, die slechts in enkele centra in ons land beschikbaar is. Er is een goed samenspel nodig tussen huisarts en diverse medische specialisten.

.....

#### 3.2.4 Erfelijkheidsvoorlichting en -begeleiding

In ons land is de afgelopen jaren grote vooruitgang geboekt op het gebied van de erfelijkheidsvoorlichting en -begeleiding (samen ook wel genetic counseling of erfelijkheidsadvisering\*\* genoemd). Dit heeft ertoe geleid, dat vanaf 1985 zogeheten genetic counseling van complexe aard, dat wil zeggen waarbij deskundigheid van een klinisch-genetisch centrum vereist is, in het verstrekkingenpakket is opgenomen.

Een advies van de Gezondheidsraad (1977) schatte het aantal personen dat in ons land in aanmerking komt voor 'genetic counseling' op 15 000 tot 20 000 per jaar (GR77). Personen

.....

\* Echoscopie bij een verhoogd risico op aangeboren misvormingen maakt nog geen deel uit van het verstrekkingenpakket.

\*\* De commissie zal hierna meestal korthedshalve spreken van 'erfelijkheidsadvisering'. De persoon die om informatie vraagt over een mogelijk erfelijkheidsprobleem zal worden aangeduid als 'adviesvrager', de hulpverlener die de informatie geeft als 'adviesgever'.

die om advies vragen, zijn vooral ouders die reeds een gehandicapt kind hebben en paren die wegens het optreden van een aangeboren of erfelijke ziekte of handicap bij familieleden, een verhoogd risico voor hun eigen nageslacht vrezen. Daarnaast vragen ook volwassenen die zelf een aangeboren of erfelijke aandoening hebben en een kind wensen te krijgen, om erfelijkheidsadvies; dit geldt ook voor paren die op andere gronden (zoals bloedverwantschap, hogere leeftijd, blootstelling aan mogelijk schadelijke omgevingsfactoren, gebruik van geneesmiddelen) een verhoogde kans vrezen op een gehandicapt kind. Meestal zijn de vragen van een dergelijke aard, dat de huisarts of de medisch specialist op wiens 'terrein' de desbetreffende aandoening ligt, deze kan beantwoorden.

De arts die een kind met een aangeboren of erfelijke aandoening behandelt, heeft naast de begeleiding van het patiëntje de taak om de ouders voor te lichten over een eventueel verhoogd risico bij een volgende zwangerschap en over mogelijke preventieve maatregelen. In de praktijk blijkt echter dat veel artsen nog onvoldoende weten van overervingspatronen, (herhalings)risico's en preventieve maatregelen. Bovendien beschikken zij veelal over onvoldoende tijd om de voor adviesvragers vaak ingewikkelde en emotioneel beladen problemen optimaal te bespreken.

Het is een van de taken van de klinisch-genetische centra om de huisarts en specialist informatie te verschaffen, zodat zij bepaalde adviesvragen goed kunnen beantwoorden. In een aantal gevallen is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum noodzakelijk. Volgens een voorlopige schatting betreft dit ongeveer 20 procent van de aan artsen gerichte adviesaanvragen, dat wil zeggen jaarlijks ongeveer 3000 tot 4000 aanvragen. Verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum is nodig wanneer het gaat om moeilijke diagnostiek (bij aandoeningen met meervoudige of variabele verschijnselen), kansberekeningen, ingewikkeld biochemisch onderzoek of DNA-onderzoek, of om stambodmanalyse. Ook zorgvuldige begeleiding bij moeilijke keuze- of verwerkingsproblemen is van belang. Voor dat laatste

beschikken de meeste klinisch-genetische centra over een maatschappelijk werker of klinisch psycholoog. Op het ogenblik behandelen de acht centra 2000 tot 3000 adviesaanvragen van complexe aard per jaar (zie tabel 2). Ongeveer de helft van de adviesvragers wordt verwezen door een medisch specialist en een-derde door de huisarts. In een beperkt aantal gevallen gaat het om zelfverwijzingen, waarbij mensen niet 'langs de normale weg' antwoord op hun vragen konden krijgen. Uit onderzoek blijkt dat deze laatste personen een ongeveer even grote kans hebben op het krijgen van een gehandicapt kind als personen die door een arts worden verwezen.

Tabel 3 geeft een overzicht van de redenen waarom mensen erfelijkheidsadvies vragen. De belangrijkste zijn: een eerder geboren kind met een aangeboren of erfelijke aandoening of de aanwezigheid van een of meer patiënten in de familie. Beziat men de reden vanuit de diagnose van de indexpatiënt (dat wil zeggen: de patiënt in gezin of familie die aanleiding is voor bezorgdheid), dan blijkt het in ruim 30 procent van de gevallen te gaan om geestelijke achterstand of een andere geestelijke of neurologische aandoening. Combinaties van afwijkingen (syndromen) gebaseerd op een chromosoomafwijking, en aandoeningen van skelet en bindweefsel zijn andere veel voorkomende diagnoses bij de indexpatiënt.

Een nauwkeurige diagnose is de belangrijkste basis voor een goed erfelijkheidsadvies. Soms is ook aanvullend onderzoek bij familieleden nodig of een uitgebreide stamboomanalyse. Nadat alle gegevens verzameld zijn, worden in gesprekken (meestal twee) de betekenis van de diagnose, het overervingspatroon en het (herhalings)risico met de adviesvrager(s) besproken. Daarnaast besteedt men ook aandacht aan de mogelijkheid om geboorte van een kind met de betrokken afwijking te voorkomen. In enkele gevallen vindt al tijdens de verzameling van gegevens enige psychosociale begeleiding van de adviesvrager(s) plaats; soms is dit pas nodig als zij voor een keuze staan of nadat zij deze gemaakt hebben. Het gaat vaak om zeer

.....

Tabel 3 Om welke redenen wordt erfelijkheidsadvies gevraagd  
aan centra voor klinische genetica?

---

ouders hebben al een kind met een aangeboren/erfelijke aandoening	37%
één of meer familieleden met een dergelijke afwijking	35%
één van de aanstaande ouders heeft zelf een aangeboren/ erfelijke aandoening	19%
bloedverwantschap van de partners	2%
andere redenen	7%

---

.....

\* gegevens van de academische centra voor klinische  
genetica in Nederland over 1981 verzameld door dr EGA  
ter Haar

belangrijke en moeilijke beslissingen, zoals het afzien van eigen kinderen en het al dan niet kiezen voor adoptie of kunstmatige voortplanting met behulp van donorsperma of donoreicellen. Andere mogelijkheden zijn aanvaarding van een verhoogde kans op een gehandicapt kind, of zwangerschap langs natuurlijke weg met de mogelijkheid van prenatale diagnostiek en desgewenst abortus. Veel factoren beïnvloeden de keuze, zoals de ernst van de desbetreffende aandoening, ervaring met deze handicap in de eigen omgeving, de aanwezigheid van een of meer gezonde kinderen in het gezin, de grootte van de kans op afwijkend nageslacht, de leeftijd en de maatschappelijke omstandigheden van de betrokkenen, en uiteraard levensbeschouwelijke opvattingen.

In ons land is nog weinig vervolgonderzoek gedaan naar de gevolgen van erfelijkheidsadvisering. Binnen- en buitenlandse gegevens tonen echter aan, dat een aanzienlijk percentage van de paren met een verhoogd genetisch risico afziet van nakomelingen. Van de paren met een relatief grote kans (bijvoorbeeld 25 procent) op een kind met een ernstige erfelijke ziekte ziet na erfelijkheidsvoorlichting 50 tot 85 procent af van verder nageslacht. Zelfs indien het risico om een gehandicapt kind te krijgen geringer is, bijvoorbeeld in de orde van 3 tot 10 procent, blijkt dit keuzes in het kader van gezinsvorming duidelijk te beïnvloeden. Niettemin is het voor velen zeer moeilijk van het krijgen van kinderen af te zien. Dit blijkt onder meer uit het grote aantal ouders met een sterk verhoogd genetisch risico dat voor een volgende zwangerschap kiest indien prenatale diagnostiek mogelijk is (83 procent). Degenen die deze keuzemogelijkheid niet hebben, omdat prenatale diagnostiek technisch niet mogelijk is, kiezen minder vaak voor een volgende zwangerschap (52 procent).

.....

### 3.3 De nieuwere mogelijkheden bij erfelijkheidsonderzoek

.....

#### 3.3.1 Het DNA-onderzoek

Vanaf het midden van de zeventiger jaren hebben de recombinant-DNA-technieken het erfelijkheidsonderzoek een ge-



heel nieuwe dimensie gegeven (Be85, Ho86, Ca87, Ge87a, Ge87b, OTA88, GR88a). Zo zijn er methoden gevonden waarmee de DNA-code van genen kan worden bepaald. Ook is het mogelijk geworden ziekmakende mutaties in deze code vast te stellen. Dit geschiedt door toepassing van speciaal ontwikkelde DNA-tests, die overigens nog maar voor een beperkt aantal erfelijke aandoeningen beschikbaar zijn. Dit zijn onder meer een aantal hemoglobine-afwijkingen (zoals sikkelcelziekte; in het algemeen is deze ziekte in ons land zeldzaam), hemofilie (bloederziekte), alfa-1-antitrypsinedeficiëntie en sinds kort ook de spierziekte van Duchenne (Ko87). Verder is onlangs het verantwoordelijke gen voor cystische fibrose (ook wel pancreasfibrose of taaislijmziekte genoemd) met recombinant-DNA-technieken geïsoleerd (Ga89b, Ke89, Ri89, Ro89). Dit: betekent dat men ook voor deze relatief veel voorkomende ziekte de diagnose zal kunnen stellen door de DNA-mutatie rechtstreeks aan te tonen, zij het voorlopig nog niet in alle gevallen. De ontdekking van het gen opent misschien ook perspectieven voor bevolkingsonderzoek naar dragerschap van deze aandoening (zie ook paragraaf 3.3.3).

Voor een aantal erfelijke ziekten waarvan het verantwoordelijke gen nog niet bekend is, heeft men inmiddels wel karakteristieke DNA-varianties in de directe nabijheid (meestal aan weerszijden) van het ziekte-gen gevonden. Deze kan men gebruiken als 'marker\*' (merkteken) voor de aan- of afwezigheid van het ziekte-gen binnen een familie. De onderzoeksmethode die hierop berust, staat bekend als RFLP-analyse\* (Sh86, Do87). Zij vindt thans onder meer toepassing bij de diagnostiek van ziekten als kystenieren, de ziekte van Huntington en dystrophia myotonica (een spierziekte). De methode is alleen mogelijk binnen een familie. In de betrokken familie zal men eerst tijdens vooronderzoek moeten bepalen welke marker bij het ziekte-gen hoort. Het is nodig dat daaraan een of meer familieleden met en familieleden zonder de erfelijke aandoening

.....

\* RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

.....

ning deelnemen. DNA-onderzoek met markers staat of valt met de medewerking van de betrokkenen. Vaak is de beschikbaarheid van cellen of weefsel van verschillende personen vereist. Dit alles maakt het onderzoek veelomvattend. Als bijvoorbeeld na het overlijden van de enige medewerkende patient, geen cellen of weefsels bewaard zijn gebleven, is dit type DNA-onderzoek niet mogelijk. Verlenging van medewerking kan voor de al dan niet gezonde familieleden soms een aanzienlijke geestelijke belasting met zich meebrengen. Te verwachten is, dat voor veel aandoeningen die nu nog met deze methode worden onderzocht, de fout in het ziekte-gen zelf aantoonbaar zal worden, zodat uitgebreid familieonderzoek overbodig wordt.

In tabel 4 geeft de commissie een overzicht van de erfelijke aandoeningen die op dit moment met DNA-onderzoek kunnen worden vastgesteld. In de komende jaren zal dit aantal waarschijnlijk sterk toenemen als gevolg van het streven om het gehele menselijke genoom (alle genen samen) systematisch in kaart te brengen (Sh86, Do87). Men heeft nu reeds voor elk chromosoom een 'kaart' met markers. Plaatsbepaling van nog onbekende ziekte-genen wordt zo eenvoudiger. De analyse van afzonderlijke genen is verbeterd, nu relatief grote DNA-fragmenten (brokstukken) onderzocht kunnen worden. Dit is onder meer een gevolg van de ontwikkeling van nieuwe scheidingstechnieken en methoden om deze fragmenten in te brengen in gistcellen; na vermenigvuldiging in deze cellen kan nauwkeurige analyse plaatsvinden. Tevens kan men de specifieke volgorde van de 'bouwstenen' (basen) van het DNA met steun van de computer op geautomatiseerde wijze bepalen.

Een andere belangrijke technische ontwikkeling op het gebied van DNA-onderzoek is de zogenoemde PCR-techniek\* (Sa85, Ed88). Hiermee kan men zeer snel en nauwkeurig de aanwezigheid van bepaalde DNA-fragmenten (of daarvan afgelezen zogenoemd boodschapper-RNA) vaststellen. De methode berust op vermenigvuldiging van het DNA- of RNA-fragment in de vorm van

.....

\* PCR: Polymerase Chain Reaction

Tabel 4 Erfelijke aandoeningen die met DNA-onderzoek zijn vast te stellen

	geschatte frequentie	erfelijkheid
adenosine-desaminasedeficiëntie (?)	1 : 50 000	ASR
agammaglobulinemie (X-gebonden)		XLR
akatalasemie	1 : 200 000	ASR
alfa-1-antitrypsinedeficiëntie	1 : 1 500	ASR
Alzheimer's preseniele dementie (?)	1 : 5 000	ASD
amyloïde polyneuropathie (familiaire vorm) (?)		ASD
apolipoproteïnedeficiëntie (verschillende vormen)		ASR/ASD
Becker spierdystrofie		XLR
bijnierhyperplasie door 21-hydroxyl. deficiëntie	1 : 10 000	ASR
Charcot-Marie-Tooth neurale progr. spieratrofie		ASD
choroïderemie		XLR
chronisch granulomateuze ziekte (X-gebonden vorm)		XLR
cystische fibrose (taaislijmziekte)	1 : 3 (500)	ASR
Duchenne spierdystrofie	1 : 4 600 (jongens)	XLR
Ehlers-Danlos syndroom (sommige vormen)		ASR/ASD
fenylketonurie	1 : 10 000	ASR
fragiele-X-syndroom (in sommige families)	1 : 1 500 (jongens)	XLR
gonadale dysgenese met deletie Y-chromosoom		
groeihormondeficiëntie, erfelijk bepaald		
hemofilie A (factor-VIII deficiëntie)	1 : 5 000	XLR
hemofilie B (factor-IX deficiëntie)		XLR
hemochromatose		ASR
hereditaire ectodermale dysplasie (X-gebonden)		XLR
Huntington's chorea	1 : 10 000	ASD
hypercholesterolemie (type IIA) (heterozygoot)	1 : 500	ASD
Lesch-Nyhan syndroom		XLR
lymfoproliferatieve ziekte, X-gebonden		XLR
atrofia myotonica	1 : 4 000	ASD
neurofibromatose	1 : 3 000	ASD
Norrie's syndroom		XLR
oculocerebrorenaal syndroom van Lowe		XLR
ornithine-decarboxylasedeficiëntie		ASR
ornithine-carbamytransferasedeficiëntie		XLR
osteogenesis imperfecta type I (sommige families)		ASD/ASR
polykysteuze nieren (volwassen type)	1:3 000 à 1:5 000	ASD
porfyrie		ASD
retinitis pigmentosa, X-gebonden		XLR
retinoblastoma (dominant erfelijke vorm)		ASD
retinoschisis		XLR
'severe combined immunodeficiency disease', X-gebonden		XLR
sikkelcelziekte	frequent bij mediterrane/Aziatische/Afrikaanse volkeren	ASR
thalassemieën (alfa en beta)		ASR
tubereuze sclerose (?)	1 : 10 000	ASD
von Willebrand's ziekte		ASD
Wilmstumor-aniridiecomplex		ASD

Uit: Os88; ? = diagnostiek nog niet met zekerheid mogelijk; ASR/ASD = autosomaal recessief (R) of dominant (D) erfelijk; XLR = X-gebonden recessief erfelijk.

een kettingreactie. 'Vermenigvuldiging' met een factor van meer dan één miljoen is mogelijk.

Deze technologische ontwikkelingen zullen tot een snelle uitbreiding leiden van de kennis over organisatie en functie van het erfelijk materiaal, de plaats waar ziektegenen gelegen zijn en de overdracht binnen families. Maar vroege vaststelling van nieuw ontstane gen-afwijkingen (spontane mutaties), bijvoorbeeld in een vlokkestest in de vroege zwangerschap, zal waarschijnlijk niet mogelijk zijn. Dat laatste zou immers vereisen dat de samenstelling van alle afzonderlijke genen (ongeveer 100 000) bij de ongeboren vrucht in kaart wordt gebracht; een onmogelijke opgave.

.....

### 3.3.2 Voorspellend familie-onderzoek voor later optredende erfelijke ziekten

De hierboven beschreven ontwikkelingen op het gebied van DNA-onderzoek bieden ook mogelijkheden om ziektegenen op te sporen die pas later in het leven tot (ernstige) ziekteverschijnselen of de dood zullen leiden. Deze 'presymptomatische' diagnostiek, die voor of na de geboorte kan plaatsvinden, was tot voor kort (met uitzondering van bijvoorbeeld de cholesterolbepaling bij het vermoeden op familiale hypercholesterolemie) vrijwel niet mogelijk in de geneeskunde.

.....

Ziekten waarbij geen behandeling mogelijk is

Het is voor iemand doorgaans zeer belastend om te weten later te zullen lijden aan een ernstige, niet te verhelpen aandoening. Sommigen verkiezen deze zekerheid boven twijfel. Voor bepaalde aandoeningen rijst binnen families de vraag, in hoeverre men van de nieuwe diagnostische mogelijkheden gebruik moet maken. Een goede psychosociale begeleiding van de risicodragers voor, tijdens en na voorspellend DNA-onderzoek is een noodzakelijke voorwaarde voor uitvoering van dergelijk onderzoek. Daarbij moet men rekening houden met de wensen van de adviesvragers. Zo kan het voorkomen dat een persoon die 50 procent kans heeft later een dominant erfelijke ziekte te krijgen (zoals de ziekte van Huntington), over zich zelf géén

zekerheid wenst, maar wel het risico voor zijn toekomstig kind wil uitsluiten door middel van DNA-onderzoek voor de geboorte. Vindt men bij het ongeboren kind een chromosoom van de groot-ouder die aan de ziekte lijdt (leed) en is niet bekend of dit het normale of het ziekte-gen bevat, dan heeft het kind 50 procent kans de ziekte te krijgen. Als de aanstaande ouders niet bereid zijn deze onzekerheid te aanvaarden, kunnen zij kiezen voor afbreking van de zwangerschap (Qu87).

Psychosociale problemen doen zich ook voor bij het optreden van erfelijke aandoeningen die op gevorderde leeftijd de hersenfuncties ernstig verminderen, zoals Alzheimer-dementie. Inmiddels staat vast dat de vorm van deze ziekte die op jongere leeftijd (na het 45e levensjaar) begint, 'vaak berust op een dominant afwijkend gen, waarschijnlijk gelegen op chromosoom 21. Als men erin zou slagen in een familie een diagnostisch bruikbare marker te vinden, kan men de erfelijkheidskansen bepalen voor familieleden en eventueel toekomstig nageslacht.

Voorlopig biedt de plaatsbepaling van het Alzheimer-gen nog geen betrouwbare mogelijkheid om het krijgen van de ziekte voor de geboorte te voorspellen. Men verwacht dat in de toekomst wel een betrouwbare techniek beschikbaar zal komen.

.....

Ziekten waarbij wel behandeling mogelijk is

Men kan (bijvoorbeeld bij sommige dominant erfelijke vormen van kanker) met DNA-onderzoek onderscheid maken tussen personen die al dan niet drager zijn van het afwijkende dominante (of aan het X-chromosoom gebonden recessieve) gen. De dragers zijn gebaat bij periodiek medisch onderzoek en zo nodig preventieve behandeling; dragerschap betekent ook dat de betrokkene de aandoening aan kinderen kan overdragen.

Ondanks het feit dat behandeling mogelijk is, zal men ook bij deze aandoeningen, alvorens men DNA-onderzoek verricht, zorgvuldig de psychosociale voor- en nadelen ervan moeten afwegen. Ook hier kan het voor de betrokkene zeer belastend zijn op een vroeg tijdstip te weten dat hij de ziekte zal

krijgen. Anderzijds biedt DNA-diagnostiek de mogelijkheid reeds op jonge leeftijd zekerheid te hebben over de afwezigheid van de desbetreffende erfelijke aandoening. Dit maakt jarenlang belastend onderzoek overbodig. Wat dit betreft is polyposis coli een goed voorbeeld. Dit is een dominant erfelijke vorm van dikke-darm kanker. Nog altijd moeten risicodragers tussen het 15e en 50e levensjaar eens per jaar of per twee jaar een volledig onderzoek van de dikke darm ondergaan (coloscopie).

Een betere levensverwachting door vroege behandeling, zoals bij polyposis coli, is een belangrijk motief tot deelname aan DNA-onderzoek. Op dit moment zijn nog maar enkele erfelijke vormen van kanker (tumorsyndromen) bekend waar vroege diagnostiek en behandeling tot een sterk verbeterde levensverwachting kunnen leiden.

.....

### 3.3.3 Bevolkingsonderzoek naar dragerschap?

Het kan zinvol zijn onder de algemene bevolking onderzoek te doen naar een beperkt aantal afwijkende genen die vaak ziekte veroorzaken. Een goed voorbeeld van een ziekte die in ons land daarvoor in aanmerking zou komen, is de in paragraaf 3.3.1 genoemde cystische fibrose (CF). In ons land lijdt naar schatting 1 op de 3600 inwoners aan deze ziekte en is 1 op de 30 inwoners drager van het CF-gen (Ka75, Ga89). Als bepaling van dragerschap mogelijk is, kunnen aanstaande ouders tevoren weten of zij beiden drager zijn. Dat laatste betekent dat zij een kans van 1 op 4 hebben op het krijgen van een kind met deze aandoening, zodat de vrouw reeds bij de eerste zwangerschap in aanmerking komt voor prenataal onderzoek.

Aan bevolkingsonderzoek worden terecht hoge technische en organisatorische eisen gesteld. Dat is te meer nodig voor bevolkingsonderzoek naar erfelijke aandoeningen, gezien de mogelijk verstrekkende maatschappelijke consequenties (zie hoofdstuk 4).

De technische voorwaarden waaraan moet worden voldaan voordat bevolkingsonderzoek naar dragerschap kan plaatsvinden, zijn de volgende:

- Het afwijkende gen (of genen) van de betrokken aandoening moet met relatief eenvoudige, maar betrouwbare technieken zijn aan te tonen.
- De detectiemethode moet het afwijkende gen liefst direct aanwijzen, en niet via markers. Dit laatste is, zoals gezegd, wel een mogelijkheid voor onderzoek binnen families met een of meer patienten, maar niet voor onderzoek onder de bevolking. In de algemene bevolking kan men hooguit statistisch bij benadering vaststellen welke DNA-markers eventueel bij eer. ziekte-eigenschap (afwijkend gen) horen.
- Het onderzoek moet leiden tot betrouwbare uitspraken, zodat gerichte individuele erfelijkheidsvoorlichting mogelijk wordt.

Tenslotte dient het onderzoek te worden uitgevoerd en bewaakt binnen een organisatie waarin zowel de deskundigheid op genetisch-technisch vlak als op het gebied van de individuele erfelijkheidsadvisering is gewaarborgd. Het ligt dan ook voor de hand dit type onderzoek voor te behouden aan de klinisch-genetische centra.

.....

### 3.4 Toekomstige ontwikkelingen

Hieronder bespreekt de commissie ontwikkelingen op het vlak van de genetica die in toenemende mate de aandacht trekken, omdat zij zowel grote gevolgen voor de geneeskunde als verstrekken maatschappelijke en ethische consequenties kunnen hebben.

.....

#### 3.4.1 Genenpaspoort en genenkaart

De veel besproken gedachte dat er binnenkort een individueel 'genenpaspoort' beschikbaar komt (We89a) met informatie over alle genen van een afzonderlijk individu, berust niet op werkelijkheid. Het is technisch onhaalbaar en zou geen nut-

.....

tig doel dienen. Wel werkt men in verschillende landen aan het in kaart brengen (Sh86, Do87) van het hele menselijke genoom (alle genen samen), niet toegespitst op individuen. Voorstanders gaan ervan uit dat het daardoor gemakkelijker wordt om de genen aan te wijzen die verantwoordelijk zijn voor nu nog onduidelijke erfelijke aandoeningen, zodat eerder inzicht in (en mogelijk ook eerder uitzicht op behandeling voor) die ziekten kan worden bereikt (GR88a). Het grootste deel van het menselijk DNA codeert niet voor erfelijke eigenschappen. De ongeveer 100 000 genen die de mens ruwweg heeft, maken naar schatting 5 tot 10 procent uit van het totale DNA. De functie van het resterende DNA is nog onbekend. Opheldering van de lettercode van dit restant zal ongetwijfeld verrassende informatie opleveren (GR88a).

Moeten we denken of vrezen dat een genenkaart in de toekomst de mogelijkheid biedt om verschillende menselijke eigenschappen (zoals gedrag, intelligentie, muzikaliteit, enzovoort) manipuleerbaar te maken? Neen: de bedoelde eigenschappen worden namelijk niet alleen door erfelijke aanleg bepaald, maar altijd ook door omgevingsfactoren als milieu en opvoeding. Kennis van de lokalisatie van de genen van de mens, die immers niet meer doen dan 'coderen'<sup>1</sup> voor afzonderlijke eiwitten, zal op zich weinig kunnen bijdragen aan het inzicht in dit samenspel. Wel zal het in kaart brengen van het genoom kunnen helpen bij het identificeren van ziekmakende veranderingen in de erfelijke code. Deze informatie kan vervolgens worden toegepast bij het beantwoorden van adviesvragen van individuen (zie ook paragraaf 3.2.4).

Pas ongeveer een-tiende van het totale menselijke genoom en een kwart procent van alle menselijke genen zijn bekend en beschreven. Van het meest onderzochte chromosoom, het X-chromosoom, is nog niet veel meer dan één procent van het DNA in kaart gebracht.

.....

#### 3.4.2 Diagnostisch onderzoek bij het pre-embryo

In paragraaf 3.3 besprak de commissie nieuwe moge-



.....

lijkheden van prenatale diagnostiek, zoals de toepassing van DNA-onderzoek op cellen van de vrucht. Een aparte vorm van onderzoek voor de geboorte die momenteel veel belangstelling geniet, is het (directe) diagnostische onderzoek bij net menselijke pre-embryo\*, buiten de baarmoeder (Ku83, GR86, Le86, Mc87, Br89, Ha89, We89b, We89c). Deze techniek is sinds enige tijd in ontwikkeling en moet het in de toekomst mogelijk maken pre-embryo's te onderzoeken op de aanwezigheid van bepaalde erfelijke afwijkingen om vervolgens alleen die pre-embryo's in de baarmoeder (terug) te plaatsen die vrij zijn van deze afwijkingen. Dit laatste noemt men wel selectieve implantatie. Het voorafgaande onderzoek bij het pre-embryo noemt men pre-implantatie diagnostiek. Deze vorm van diagnostiek zou in theorie ook kunnen plaatsvinden ten behoeve van genterapie in het pre-embryo of in de menselijke ei- of zaadcel (zogeneten kiembaan-genterapie). Deze, nu nog theoretische, mogelijkheid komt aan de orde in paragraaf 3.4.3.

Als voordeel van pre-implantatie diagnostiek wordt wel genoemd, dat selectieve implantatie voor sommige vrouwen om emotionele of morele redenen eerder aanvaardbaar zal zijn dan de gangbare prenatale diagnostiek, eventueel gevolgd door afbreking van de verder gevorderde zwangerschap. Wordt pre-implantatie diagnostiek mogelijk, dan zou men aanstaande ouders die anders een sterk verhoogde kans hebben op een gehandicapt kind, de zekerheid kunnen bieden, dat dit risico reeds vanaf het begin van de zwangerschap is weggenomen.

Pre-implantatie diagnostiek heeft praktische nadelen die grotendeels samenhangen met het feit dat de toepassing ervan - minstens voorlopig - gekoppeld zal zijn aan reageer-

.....

\* De commissie gebruikt het begrip 'pre-embryo' voor de aanduiding van (ongeveer) de eerste 14 dagen in de ontwikkeling van de vrucht: de fase voor de innesteling in de baarmoeder.

.....

buisbevruchting (in vitro fertilisatie, IVF).<sup>\*</sup> De koppeling van pre-implantatie diagnostiek aan IVF betekent onder meer, dat de vrouw een hormonale behandeling moet ondergaan om voldoende eicellen tot rijping te laten komen. Bovendien is de kans dat een IVF-pre-embryo na terugplaatsing in de baarmoeder uitgroeit tot een kind, nog steeds betrekkelijk klein (niet meer dan ongeveer 10 procent van de geïmplanteerde pre-embryo's ontwikkelt zich tot een kind). Dit betekent dat pre-implantatie diagnostiek, zo dit al op een veilige en betrouwbare wijze kan plaatsvinden, pas een echt alternatief kan worden voor de gangbare vormen van prenatale diagnostiek, als de kans op een succesvolle zwangerschap na selectieve implantatie aanzienlijk is toegenomen.

.....

#### Experimenteel onderzoek

Pre-implantatie diagnostiek staat momenteel nog in de kinderschoenen. Met afgelopen jaar verschenen de eerste publicaties op dit terrein. Daarin werd de mogelijkheid aangetoond van DNA-onderzoek naar erfelijke afwijkingen bij het pre-embryo; bij het onderzoek gebruikte men de PCR-techniek (zie paragraaf 3.3.1).

Momenteel staan vooral twee diagnostische methoden in de belangstelling. Bij de eerste worden een of meer cellen bij het zeer prille (vier-, acht-, of zestien-cellig) pre-embryo afgenomen en in het laboratorium verder gekweekt. In feite laat men, gezien de zogeheten totipotentie van deze cellen (dat is het vermogen om zich tot alle mogelijke celtypen te ontwikkelen), een tweede, genetisch identiek pre-embryo ontstaan. Men spreekt hier van embryosplitsing. Bij een van beide wordt vervolgens diagnostiek verricht. Bij de tweede methode

.....

\* Het is in theorie mogelijk om deze diagnostiek te verrichten bij pre-embryo's die in de baarmoeder zijn ontstaan en vervolgens uit de baarmoeder zijn gespoeld ('lavage'). Omdat momenteel ernstige complicaties van dit uitspoelen niet zijn uit te sluiten - te denken valt hierbij vooral aan de kans op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap - is het niet zinvol deze techniek hier verder te bespreken.

vindt diagnostiek plaats in cellen van de trofoblast van het iets verder ontwikkelde pre-embryo. De trofoblast is dat gedeelte waaruit zich later de buiten de vrucht gelegen organen zullen ontwikkelen, zoals de placenta. Het is nog niet bekend of afname van groepjes cellen bij het pre-embryo schade aanricht waardoor de kans op innesteling in de baarmoeder zou worden verlaagd, of de kans op een spontane abortus of het ontstaan van een kind met een aangeboren afwijking zou toenemen.

Om nauwkeurige methoden van pre-implantatie diagnostiek te verkrijgen en de veiligheid en betrouwbaarheid ervan na te kunnen gaan, is wetenschappelijk onderzoek nodig. Dit onderzoek vindt reeds plaats in een aantal centra in de wereld, waarbij men in eerste instantie gebruik maakt van vruchten van proefdieren. Daarnaast geschiedt ook onderzoek met menselijke pre-embryo's, namelijk zogenoemde restembryo's afkomstig van paren die IVF-behandeling hebben ondergaan. Vaak levert zo'n behandeling meer bevruchte eicellen op dan voor vervulling van de kinderwens nodig is.

Voor de ontwikkeling van betrouwbare methoden van pre-implantatie diagnostiek zal het waarschijnlijk ook nodig zijn om pre-embryo's te onderzoeken die afkomstig zijn van ouders met een bepaald erfelijk risico. In beginsel zou deze diagnostiek telkens onderdeel kunnen uitmaken van de behandeling bij een concrete hulpvraag van de betrokken paren. Het zal zeker in de beginfase voorkomen dat men niet direct met zekerheid uitsluitel kan geven over het al dan niet aanwezig zijn van een erfelijke aandoening. Het onderzochte pre-embryo komt dan, gezien de doelstelling van pre-implantatie diagnostiek, niet voor implantatie in aanmerking.

Kennis over de veiligheid van de techniek (het eventueel ontstaan van afwijkingen door afname van cellen van het pre-embryo) zal men waarschijnlijk vooral moeten putten uit dierproeven. Momenteel is onduidelijk in hoeverre ook de totstandbrenging van menselijke pre-embryo's nodig is voor vaststelling van de veiligheid van de techniek, maar de commissie sluit niet uit dat dit het geval zal zijn.

.....

### 3.4.3 Genterapie

De nieuw verworven inzichten in bouw en functie van genen en de technische mogelijkheden in het laboratorium om deze te isoleren, te vermenigvuldigen en over te dragen naar andere cellen, hebben geleid tot speculaties over de correctie van erfelijke aandoeningen bij de mens (Fr87, He87, Le87a,b). Behandeling wegens een erfelijke ziekte zou dan kunnen bestaan uit toevoeging van het 'gezonde' gen (of genen) aan cellen of weefsels van de patient.

Men dient onderscheid te maken tussen twee vormen van genterapie:

- somatische genterapie; hierbij vindt correctie plaats in lichaamscellen (buiten de kiembaan), zoals cellen van het beenmerg (betrokken bij de vorming van het bloed), levercellen of cellen van de huid.
- kiembaan-genterapie; hierbij vindt correctie plaats in cellen die deel uitmaken van de kiembaan, zoals ei- en zaadcellen en de totipotente cellen van het pre-embryo.

Bij somatische genterapie wordt de correctie in het erfelijk materiaal niet doorgegeven aan het nageslacht; het betreft uitsluitend de behandelde patient. Bij kiembaan-genterapie kan de correctie wel aan volgende generaties worden doorgegeven.

.....

#### Somatische genterapie

Er is reeds veel onderzoek verricht op dit gebied. Zo worden de noodzakelijke tussenstappen bij deze methode in het laboratorium uitgetest. Deze therapie is nog niet bij patienten beproefd, maar er liggen voor dit doel al wel Amerikaanse en Europese veiligheidsprotocollen klaar (EMRC88).

Het doel van somatische genterapie is om de functie van cellen in een of meer weefsels van een patient te verbeteren. Dit probeert men te bereiken door in de cellen een of

meer 'gezonde' kopieën van het afwijkende gen te brengen. Het afwijkende gen dat aan de erfelijke ziekte ten grondslag ligt, mag daarbij niet dominant (overheersend) zijn. Deze vorm van gentherapie is daarom in beginsel alleen mogelijk bij recessief erfelijke ziekten. Bij dominant erfelijke ziekten kan correctie alleen plaatsvinden als het dominante ziekte-gen wordt uitgeschakeld. Het in de cellen aanbrengen van het 'gezonde' gen zal om technische redenen buiten het lichaam van de patient, in het laboratorium, moeten plaatsvinden, waarna de cellen aan de patient worden teruggegeven. Dit beperkt de mogelijkheden van gentherapie tot cellen of weefsels die in kweek gehouden kunnen worden, zoals cellen uit beenmerg en huid, of eventueel uit de lever. Bovendien moet er een redelijke kans zijn dat het eiwit of de eiwitten die de gecorrigeerde cellen maken, de ziekteverschijnselen terugdringen. Hierbij valt ook te denken aan de mogelijkheid dat zo'n eiwit via de bloedbaan de weefsels bereikt waar het zijn functie kan uitoefenen.

In de moleculaire genetica zijn verschillende methoden van gen-overdracht ontwikkeld die voor toepassing bij somatische gentherapie in aanmerking komen. Om een goede kans op het 'aflezen' van een ingebracht gen te verkrijgen beproeft men het gebruik van speciale overdragers, zogenoemde expressievectoren. In zo'n vector wordt het over te brengen gen voorzien van karakteristieke stukjes DNA (sequenties) die in de cel zorgen voor de aflezing van het gen, zodat het genprodukt (het eiwit) in de gewenste cellen en weefsels wordt aangemaakt. Men gebruikt hiervoor onder meer virussen, vaak retrovirussen (Eg88), die overdracht naar een groot aantal cellen mogelijk maken dank zij hun binnendringend vermogen. Retrovirussen bevatten RNA als erfelijk materiaal. Dit wordt ingebouwd in het DNA van de cel nadat het is 'overgeschreven' in DNA. Deze virussen vervullen dus de bijzondere rol van 'shuttle' om nieuwe genen de cel binnen te brengen. Het gaat daarbij overigens om 'kreupele' retrovirussen. Dat betekent dat ze geen virale eiwitten of zogeheten oncogen-produkten (stoffen die een rol

spelen bij de vorming van kankergezwellen door retrovirussen) meer kunnen aanmaken.

Hoewel in het laboratorium bescheiden successen zijn geboekt (een gecorrigeerd gen bleek in beenmergcellen te functioneren), bestaan er voor somatische gentherapie voorlopig nog technische hindernissen, zoals:

- Het aantal kopieën van het betrokken gen dat per cel ingebracht wordt, is niet van te voren te bepalen.
- De plaats waar het gen wordt ingebouwd, valt (nog) niet nauwkeurig te kiezen, zodat het gevaar bestaat dat het functioneren van andere belangrijke genen door de inbouw wordt verstoord.
- De regulatie (besturing) van het ingebrachte gen is niet altijd voorspelbaar.

Onlangs zijn belangrijke vorderingen gemaakt (Man88) dankzij de ontwikkeling van methoden voor homologe recombinatie (uitwisseling tussen het ingebrachte DNA en het in de cel aanwezige overeenkomstige ziekte-gen). Dit maakt het in principe mogelijk een mutatie in een gen ongedaan te maken door deze te vervangen door de goede DNA-sequentie, of een dominant ziekte-gen uit te schakelen door dit te vervangen door onschuldige DNA-sequenties die de functie teniet doen.

Op dit moment zou somatische gentherapie, in theorie, in aanmerking komen bij zeer zeldzame aandoeningen, zoals adenosine-desaminasedeficientie, en een aantal betrekkelijk vaak voorkomende aandoeningen als sikkelcelziekte en thalassemie. Beide laatste zijn bloedziekten en berusten op een structurele stoornis in het eiwit hemoglobine.

Aanvankelijk waren de onderzoekspogingen vooral gericht op gentherapie in of via beenmergcellen (productie van enzymen door deze cellen). Momenteel wordt het onderzoek ook gericht op andere soorten cellen, zoals lever- en bindweefselcellen. Zo zijn er al methoden bedacht (Di87) om levercellen

te voorzien van een normaal gen als therapie bij de aangeboren stofwisselingsziekte fenylketonurie (PKU).

Voor ziekten die zich vooral in de hersenen uiten, vormt bij genterapie de zogeheten bloed-hersenbarriere een probleem. Experimenten waarin genterapie werd toegepast via beenmergtransplantatie bij dieren met zogeheten lysosomale stapelingsziekten (enzymtekorten die bij mensen vaak gepaard gaan met ernstige geestelijke achterstand), hebben tot nu toe niet overtuigend aangetoond dat de verkregen enzymproductie in de beenmergcellen stapeling van de stofwisselingsprodukten in de zenuwcellen kan opheffen. Men schrijft dit gebrek aan succes toe aan de blokkerende werking van de bloed-hersenbarriere.

Ondanks al deze problemen valt te verwachten dat in de komende jaren bij mensen de eerste proeven met somatische genterapie zullen plaatsvinden.

.....

#### Kiembaan-genterapie

Bij deze methode gaat het om correctie van een of meer genen in cellen die deel uitmaken van de kiembaan, zoals eieren en zaadcellen of de totipotente cellen van het pre-embryo.

Genterapie in ei- of zaadcellen bij de mens is alleen al om technische redenen niet goed denkbaar. Voor vaststelling van een afwijking in een afzonderlijke geslachtscel is het immers onvermijdelijk dat deze cel hierbij wordt opgeofferd. Bij de muis is het mogelijk gebleken (bijvoorbeeld menselijke) genen in te brengen in een embryo van 1 tot 8 cellen via micro-injectie of door middel van kreupele retrovirussen. Ook worden wel embryonale stamcellen van de muis waarin genen zijn overgebracht, toegevoegd aan een embryo in een vroeg stadium van de ontwikkeling (Ma88). Hieruit ontstaan zogenoemde chimere muizen: alleen het gedeelte van hun weefsels dat afkomstig is van de genetisch bewerkte stamcel, bevat het ingebrachte gen. Wanneer het chimerisme zich uitstrekt tot de geslachtscellen, kunnen deze genen aan het nageslacht worden doorgegeven. De laatste vijf jaar heeft deze techniek van 'transgene dieren' veel kennis opgeleverd (Ja88) over de be-

sturing van genen.\* De techniek van transgene dieren maakt in principe ook de bestudering van menselijke erfelijke ziekten in proefdieren mogelijk.

Kort geleden leek een Italiaanse groep onderzoekers erin te slagen om DNA-fragmenten in te brengen in zaadcellen van muizen (Ia89). Bevruchting van eicellen met deze zaadcellen leverde een groot aantal transgene muizen op. Tot nu toe is deze proef echter nog niet door andere onderzoekers met succes herhaald.

Zoals vermeld, is het via zogeheten homologe recombina-  
tie (Ma88) gelukt om gericht veranderingen in een afwijkend  
gen tot stand te brengen. Het feit dat dit ook mogelijk is met  
gekweekte embryonale stamcellen van muizen, vormt in theorie  
een opening naar kiembaantherapie in de toekomst. Maar om vele  
redenen is deze vorm van therapie bij de mens nog lang niet  
aan de orde. Zo kunnen er door de introductie van 'nieuw' er-  
felijk materiaal mutaties ontstaan, leidend tot structurele  
afwijkingen bij het nageslacht. Dit is bij muize-embryo's aan-  
getoond. Bovendien zal in de praktijk toetsing van de veilig-  
heid van deze behandelmogelijkheden bij de mens niet goed uit-  
voerbaar zijn. Immers, het gaat er niet alleen om aan te tonen  
dat de 'zieke' plek in het DNA 'gezond(er)' is gemaakt, maar  
ook dat de behandeling geen schade heeft aangericht, die bij-  
voorbeeld op latere leeftijd kan leiden tot kanker, een gees-  
telijke of lichamelijke handicap, enzovoort. Daarbij komt nog  
dat de wijzigingen in het erfelijk materiaal die men bij kiem-  
baan-gentherapie tot stand brengt, van generatie op generatie  
kunnen worden doorgegeven en zonder maatregelen dus blijven  
voortbestaan. Gezien al deze risico's zijn experimenten met  
kiembaan-gentherapie bij de mens onverantwoord.

.....

\* Dit betreft onder meer de zogeheten weefsel-specifieke  
expressie, de werking van oncogenen (groei-regulerende  
genen in menselijke cellen, betrokken bij het ontstaan  
van kanker), het fenomeen celdifferentiatie (speciali-  
satie en rijping van cellen) en het functioneren van  
het afweersysteem.



.....  
.....  
4 MAATSCHAPPIJ, ETHIEK EN RECHT.....  
4.1 Inleiding

In het vorige hoofdstuk liet de commissie zien dat de mogelijkheden voor onderzoek naar aangeboren en erfelijke afwijkingen bij de mens zich de laatste jaren in snel tempo uitbreiden. De opkomst van DNA-onderzoek en nieuwe technieken voor verzameling van materiaal van het ongeboren kind (zoals de vlokentest) maken het mogelijk om tijdens de zwangerschap over steeds meer afwijkingen nauwkeuriger uitspraken te doen dan enige jaren geleden mogelijk was. Ook groeit door de introductie van het DNA-onderzoek in het traditionele erfelijkheidsonderzoek (familie-onderzoek, stamboomanalyse) het inzicht in de overerving van steeds meer erfelijke ziekten.

Met het groeiende inzicht in de erfelijkheid bij de mens groeit ook de bezorgdheid in de maatschappij over de omgang met die kennis (GR88a). Niet-realistische verwachtingen over de mogelijkheid om in de toekomst gericht in te grijpen in het erfelijkheidsmateriaal van de mens dragen daaraan zeker bij. Bezorgde geluiden worden in de samenleving steeds vaker gehoord (GR88a). Waar gaat dit alles naar toe? Krijgen artsen, en in hun voetspoor de ziektekosten- en levensverzekeraars en de werkgevers, een steeds grotere greep op het leven van de mens? Zal de vrijheid van mensen om naar eigen goeddunken kinderen te krijgen, los van de vraag of er erfelijke ziekten in het spel zijn, onder druk komen te staan? Wordt de mogelijkheid om later bepaalde beroepen uit te oefenen ingeperkt door werkgevers, die alleen nog werknemers met de 'juiste erfelijke aanleg' zullen willen aanstellen? Enzovoort.

De vrees in de samenleving voor ongewenste gevolgen van de vorderingen op het terrein van de erfelijkheidswetenschap wordt gevoed door de ingewikkeldheid en veelomvattendheid van dit vakgebied. Het is voor velen niet eenvoudig te begrijpen waar erfelijkheidsdeskundigen zich in wetenschap en praktijk zoal mee bezighouden. Het laat zich dan ook raden dat er in de samenleving overtrokken voorstellingen leven over wat mogelijk is en mogelijk wordt. Onvoldoende kennis en inzicht werken in de hand dat er allerlei ongefundeerde verwachtingen en voorspellingen ontstaan over de toekomstige beheersbaarheid van ziekten en de manipuleerbaarheid van erfelijke eigenschappen als intelligentie en gedrag (GR88a).

De in het vorig hoofdstuk geschetste wetenschappelijke ontwikkelingen zullen belangrijke maatschappelijke, ethische en juridische consequenties kunnen hebben. Hieronder tracht de commissie de voornaamste aan te geven. Voorts gaat zij in op de vraag, welke maatregelen naar haar mening nodig zijn om ongewenste gevolgen van deze ontwikkelingen te voorkomen.

In bijlage 3 vat de commissie enige adviezen van de Gezondheidsraad en andere rapporten samen die de laatste tien jaar over diverse onderwerpen op het vlak van de genetica zijn verschenen. Deze publikaties (GR77, GR79, GR80, GR86, WVC87, GR88b, STG88, WVC89) geven een zekere denkrichting aan over verschillende maatschappelijke aspecten die ook in dit advies aandacht krijgen. Zo zijn plaats en doel van de erfelijkheidsadvisering geformuleerd, de taak van de adviesgever omschreven, en de implicaties van vaststelling van niet-behandelbare aandoeningen aan de orde gesteld. In de adviezen van de Gezondheidsraad en het rapport van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG88) wordt terecht een belangrijke plaats toegekend aan het zelfbeschikkingsrecht. De nota van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (TK87, WVC87) geeft een beleidsvisie op het gebied van de preventie van aangeboren afwijkingen zonder de maatschappelijke en ethische implicaties daarin uit te werken.

.....

Ten aanzien van de toenemende mogelijkheden op het gebied van erfelijkheidsdiagnostiek lijkt er duidelijk behoefte te zijn aan maatschappelijke discussie, aan goede voorlichting en - in ruimere zin - aan een weloverwogen en vooruitziend beleid, dat voor de samenleving aanvaardbaar is.

.....

#### 4.1.1 Inhoud en kwaliteit van erfelijkheidsvoorlichting en -begeleiding

Op de vraag wat moet worden verstaan onder erfelijkheidsadviesing zijn verschillende antwoorden mogelijk. De commissie sluit zich aan bij de tegenwoordig vrijwel algemeen aanvaarde definitie van de American Society of Human Genetics, in een eerder Gezondheidsraadadvies (GR80) als volgt vertaald:

'Erfelijkheidsadviesing is een communicatieproces betreffende de menselijke problemen die voortkomen uit het optreden, of uit de kans van het optreden, van een erfelijke afwijking in een familie. Dit communicatieproces houdt in een poging door een of meer daarvoor opgeleide personen, de betrokken persoon of de familie te helpen bij:

- Het verkrijgen van inzicht in de medische gegevens, omvattende de diagnose, het waarschijnlijke verloop van de aandoening en de beschikbare mogelijkheden van therapie en/of begeleiding.
- Het verkrijgen van begrip omtrent erfelijke factoren die mogelijk bij de betreffende aandoening een rol spelen en omtrent het risico van herhaling bij bepaalde familieleden.
- Het verkrijgen van inzicht in de maatregelen die genomen kunnen worden in verband met het herhalingsrisico.
- De keuze van die gedragslijn die de adviesvragers passend schijnt in verband met hun risico, hun gezinsopbouw, hun ethische en religieuze opvattingen, alsmede bij het handelen overeenkomstig hun beslissing.
- De zo goed mogelijke aanpassing aan het bestaan van een erfelijk defect bij een betrokken familielid en/of aan het risico van het opnieuw zich manifesteren van die afwijking.'

.....

Uit deze omschrijving blijkt dat erfelijkheidsadviesing niet gericht is op behoud of verbetering van de volksgezondheid, maar op hulpverlening aan de individuele adviesvrager (Ha82, We88b). Dit is een taak van de adviesgever (zie ook paragraaf 3.2.4). Hieronder gaat de commissie nader in op deze taak, waarbij zij onderscheid maakt in drie aspecten: informeren (voorlichting), adviseren en begeleiden.

.....

.....

Informereren

Het belangrijkste doel van erfelijkheidsvoorlichting is de adviesvrager(s) door het verstrekken van informatie in staat te stellen tot het doen van een keuze die past bij zijn (hun) eigen opvattingen en situatie. Meestal gaat het om vragen over eventueel nageslacht. De te verstrekken informatie is veelomvattend. Zij betreft onder meer de diagnose van de aandoening waarover advies wordt gevraagd, de prognose, de (herhalings)kans op het krijgen van een gehandicapt kind, de eventuele behandeling bij een handicap, en de diverse keuzemogelijkheden (zie ook paragraaf 3.2.4) van de adviesvrager. Deze mogelijkheden zijn:

- aanvaarding van (een verhoogde kans op) het krijgen van een gehandicapt kind;
- eventuele zwangerschapsafbreking na gebruikmaking van prenatale diagnostiek;
- kunstmatige voortplanting, bijvoorbeeld inseminatie met donorsperma of reageerbuisbevruchting met een donoreicel;
- het afzien van (verder) nageslacht en eventueel kiezen voor adoptie.

Goede voorlichting over deze mogelijkheden vraagt tijd en moet op een zodanige wijze geschieden, dat de adviesvrager de informatie begrijpt. De adviesgever dient dit laatste na te gaan. De gegeven informatie moet in begrijpelijke taal schriftelijk worden vastgelegd en aan de adviesvrager worden overhandigd, zodat deze erop kan terugvallen. Schriftelijke vastlegging is ook van belang in verband met de begeleiding door andere hulpverleners en het informeren van familieleden. Soms wenden adviesvragers zich direct tot een erfelijkheidsdeskundige. Meestal echter komen zij eerst met hun vragen bij de huisarts, kinderarts of vrouwenarts. Indien deze over voldoende kennis beschikken, zullen zij zelfstandig (eventueel na overleg met college's) voorlichting kunnen geven. Omdat artsen doorgaans niet het hele terrein van de erfelijkheidsleer en

haar ontwikkelingen kunnen overzien, zal in de regel verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum gewenst zijn. De verwijzende arts kan dan de taak op zich nemen om de adviesvragers na het erfelijkheidsadvies te helpen bij de verwerking van de informatie.

Rond verstrekking van informatie door de adviesgever rijzen ethische en juridische vragen wat betreft omvang en grenzen van de informatieplicht, het beroepsgeheim en de civielrechtelijke aansprakelijkheid van de hulpverlener. Deze vragen bespreekt de commissie in paragraaf 4.2.

.....

De rol van de adviesgever.

Goede erfelijkheidsvoorlichting moet de adviesvrager in staat te stellen een keuze te maken die past bij de eigen opvattingen en situatie. Dit kerndoel wordt door alle klinisch-genetische centra onderschreven. Adviesvragers gaan in de praktijk heel verschillend om met (ongeveer) gelijke risico's op het krijgen van een gehandicapt kind: of een risico, een handicap of een bepaalde vorm van preventie (on)aanvaardbaar is, hangt van vele, vaak zeer persoonlijke, factoren af. Respect voor de levensbeschouwelijke en morele opvattingen en voor het zelfbeschikkingsrecht van de adviesvrager vereist dan ook dat de adviesgever zich 'non-directief' opstelt. Dat betekent dat de hulpvrager in de gelegenheid moet zijn om zelf te bepalen welke consequenties hij wil verbinden aan de ontvangen informatie. De adviesgever mag nooit zijn eigen opvattingen aan de adviesvrager opdringen. Maar hoezeer hij ook streeft naar deze houding, absolute non-directiviteit is in de praktijk niet haalbaar. Een adviesgever kan soms onbedoeld zijn eigen voorkeur laten doorschemeren, bijvoorbeeld door een bepaald gebaar of door het herhaaldelijk noemen van een bepaalde keuzemogelijkheid. Hij kan ook, uit bezorgdheid dat de informatie door de adviesvrager onvoldoende wordt begrepen, ongewild 'sturen'<sup>1</sup>. Het besef dat subtiele vormen van beïnvloeding kunnen binnensluipen in de communicatie, kan de adviesgever helpen om een non-directieve houding zo dicht mogelijk te benaderen. Training in gesprekstechnieken tijdens de opleiding

.....

tot adviesgever is alleen al om deze reden van groot belang.

Aan adviesgevers wordt vaak gevraagd: 'Dokter, wat zou u doen?' Zo'n vraag betekent veelal dat het nemen van een beslissing voor de adviesvrager (nog) te moeilijk is en dat de adviesvrager meer informatie of tijd nodig heeft of dat de gegeven informatie nog onvoldoende duidelijk is. Mag de adviesgever dan een bepaalde keuzemogelijkheid adviseren?

Sommige leden van de commissie wijzen een 'advies op verzoek'<sup>1</sup> af. Zij menen dat de adviesgever niet in de positie is om te bepalen welke keuzemogelijkheid het beste past bij de opvattingen en situatie van de adviesvrager: de adviesgever kan en mag niet in de positie van de adviesvrager treden.

Andere leden van de commissie sluiten niet uit dat een 'advies op verzoek' in uitzonderlijke gevallen aanvaardbaar kan zijn. Voorwaarde is dan wel dat de adviesgever uitdrukkelijk vermeldt dat hij zijn persoonlijke opvatting geeft en dat de adviesvrager zelf de uiteindelijke keuze moet maken. In de klinisch-genetische centra gaat men vaak bij keuze of verwerkingsproblemen, met de adviesvrager na of de inschakeling van een vertrouwenspersoon (bijvoorbeeld raadsman, pastor, huisarts) of een andere hulpverlener uitkomst kan bieden. De centra beschikken veelal over een maatschappelijk werker of een klinisch psycholoog.

De commissie is unaniem van mening dat een ongevraagd advies van de adviesgever over de te maken keuze niet op zijn plaats is.

Een ongevraagd advies is immers niet te rijmen met het doel van erfelijkheidsvoorlichting, zoals eerder aangegeven. Bovendien heeft iedere adviesvrager zijn eigen, te respecteren, opvattingen over welke risico's, handicaps en keuzes aanvaardbaar zijn. De adviesgever die zijn eigen waarde-oordelen opdringt aan de adviesvrager, gaat zijn boekje te buiten. Het uitgangspunt dat eerstgenoemde in beginsel niet zijn persoonlijke morele opvattingen mag uitdragen, wil overigens niet zeggen dat hij zonder meer moet 'meegaan' met ieder verzoek van de laatste. De adviesgever is bijvoorbeeld gehouden aan de

.....

professionele normen van zijn beroepsgroep.

.....

#### Begeleiding.

Informatie krijgen over erfelijke afwijkingen is voor velen een ingrijpende gebeurtenis. Vaak leidt het tot sterke emotionele reacties. Hierbij kunnen onder meer de volgende zaken een rol spelen:

- De adviesvrager is veelal niet vertrouwd met medisch-genetische informatie en kan daardoor moeilijk met deze informatie uit de weg.
- Door de erfelijkheidsvoorlichting kunnen onverwerkte problemen, bijvoorbeeld rond een overleden kind, de kop opsteken.
- Het besef dat men drager is van een erfelijke afwijking, kan leiden tot onnodige schuld- en minderwaardigheidsgevoelens.
- Ernstige gewetensconflicten kunnen ontstaan wanneer aan de adviesvrager wordt voorgesteld om familieleden te informeren over een bij hen mogelijk aanwezig erfelijk risico. Een taboe rond erfelijke aandoeningen kan nog een extra drempel vormen voor het inlichten van verwanten.
- Adviesvragers moeten vaak een keuze maken uit een beperkt aantal mogelijkheden voor het krijgen van nageslacht; zij kunnen daarbij voor een dilemma komen te staan waar zij niet uit komen.
- Partners kunnen na erfelijkheidsvoorlichting onderling tot uiteenlopende conclusies komen.

De commissie stelt met nadruk dat erfelijkheidsvoorlichting meer is dan het geven van medische en technische informatie. Wanneer voorlichting leidt tot (inter)persoonlijke emotionele problemen, is het wenselijk dat hulp wordt geboden bij de verwerking van het nieuws. Het zou onbarmhartig zijn de adviesvrager te laten tobben met deze problemen. Deze behoefte aan begeleiding dient door de adviesgever te worden opgemerkt. Ook zal deze moeten trachten de begeleiding mogelijk te maken.

Professionele begeleiding kan vaak worden gegeven door de maatschappelijk werker of de klinisch psycholoog van een klinisch-genetisch centrum. De huisarts kan eveneens een belangrijke begeleidende rol vervullen. In andere gevallen kunnen maatschappelijk werkers uit de omgeving van de adviesvrager worden ingeschakeld. Contact met anderen die in een overeenkomstige situatie verkeren (bijvoorbeeld via de ouder- en patiëntenorganisaties), kan eveneens een grote steun zijn voor de adviesvragers.

Begeleiding kan reeds nodig zijn voordat een erfelijkheidsonderzoek start (Cr86, La87). De consequenties van dergelijk onderzoek zal men vooraf met de adviesvragers moeten bespreken, vooral als daarbij gegevens over de (toekomstige) gezondheid van hen of van hun kinderen naar voren kunnen komen. Een voorbeeld is net onderzoek naar dragerschap van ernstige onbehandelbare aandoeningen die pas later in het leven tot uiting komen, zoals de ziekte van Huntington. Het is van groot belang dat hulpverleners het gevoel van uitzichtloosheid en een mogelijke neiging tot zelfdoding bij degene die drager blijkt te zijn, onderkennen. Voor leden van families met bijvoorbeeld de ziekte van Huntington kan onzekerheid over de vraag of men wel of niet drager is, martelend zijn. Soms verkiezen zij zekerheid boven twijfel, hoe moeilijk de wetenschap van dragerschap ook te verwerken is, zodat zij met deze kennis bij het opstellen van een levensplan en bij hun gezinsplanning rekening kunnen houden. In uitvoerige gesprekken moet de adviesgever proberen te achterhalen of de adviesvrager inderdaad de voorkeur geeft aan weten boven niet-weten. en of hij zich bewust is van de psychische en maatschappelijke gevolgen van bewezen dragerschap. De adviesgever moet bovendien proberen vast te stellen of de adviesvrager in vrijheid om het onderzoek vraagt. Dwang is onaanvaardbaar. Uiteraard zal ook tijdens en na verrichting van dit type voorspellend onderzoek deskundige begeleiding beschikbaar moeten zijn. Daarom mag dit onderzoek volgens internationale richtlijnen alleen plaatsvinden in centra die naast technische voorzieningen ook beschikken over deskundigheid voor de inventarisatie en opvang van



.....

psychosociale problemen. De commissie vindt dat een juiste gang van zaken.

.....

#### 4.1.2 De rol van de overheid

Tegen de achtergrond van de ontwikkelingen binnen de klinische genetica rijst de vraag naar de taak en verantwoordelijkheid van de overheid. Naar het oordeel van de commissie omvatten deze ten minste het volgende:

- De overheid dient in haar beleid uit te gaan van het zelfbeschikkingsrecht van het individu. Een zogeheten eugenetische politiek door de overheid is onaanvaardbaar. Ook moet zij mensen beschermen tegen maatschappelijke druk die de vrijheid om zelf te beslissen zou kunnen aantasten.
- De overheid moet goede voorlichting van de bevolking bevorderen over de beginselen van de erfelijkheid en de mogelijkheden van diagnostiek en preventie van aangeboren en erfelijke aandoeningen.
- Zij dient garanties te bieden voor een goede (financiële) toegankelijkheid van de voorzieningen op het gebied van de klinisch-genetische zorgverlening.
- En zij moet de kwaliteit van deze zorgverlening bewaken.

Hieronder gaat de commissie op verschillende punten nader in.

.....

Dwana of drang?

Erfelijkheidsvoorlichting helpt de adviesvrager een weloverwogen keuze te maken wat betreft risico's voor de eigen gezondheid en die van het nageslacht. Aanstaaende ouders zullen niet onverschillig staan ten opzichte van de gezondheid van hun toekomstige kinderen. Bij een verhoogde kans op het krijgen van een (ernstig) gehandicapt kind zullen zij hun kindwens en de belangen van het toekomstige kind tegen elkaar moeten kunnen afwegen. De grootte van het risico, de aard van de aandoening, de eventuele behandelingsmogelijkheden, en de kansen op een redelijk goed leven voor het kind zijn belangrijke

aandachtspunten bij de te maken afweging. In de praktijk blijkt dit nogal eens tot uiteenlopende keuzes te leiden, onder meer vanwege de verschillende opvattingen die mensen hebben over 'het belang van het kind' bijvoorbeeld op grond van de eigen levensbeschouwing.

In ons land is algemeen aanvaard dat het individu zelf moet beslissen of hij zich al dan niet onderwerpt aan erfelijkheidsonderzoek en of hij bij een verhoogd risico preventieve maatregelen neemt. Hierbij is met name aan de orde het in het zelfbeschikkingsrecht gefundeerde recht op de onaantastbaarheid van het eigen lichaam (artikel 11 van de Grondwet). Zou de overheid mensen (willen) dwingen tot het ondergaan van erfelijkheidsonderzoek - hetgeen in ons land onwaarschijnlijk is -, dan komt zij vooral in conflict met dit wetsartikel. Voor inbreuken op de onaantastbaarheid van het menselijk lichaam moeten zeer zwaarwegende, wettelijke gefundeerde argumenten aanwezig zijn. Ook het recht op familieleven (artikel 12 van het Europees Verdrag van de Rechten van de Mens) zou in het gedrang kunnen komen.

Dwang tot het ondergaan van erfelijkheidsonderzoek of tot het nemen van preventieve maatregelen wijst de commissie zonder meer af. Voor dwang ontbreekt iedere rechtsgrond. De overheid moet de vrijheid van voortplanting evenzeer respecteren als de vrijheid van partnerkeuze.\* De commissie wijst hier met nadruk op, vooral omdat soms in de (Amerikaanse) literatuur wordt gepleit voor inperking van het vrijheidsrecht op voortplanting (F188). Men hanteert daarbij verschillende argumenten:

Een eerste is economisch van aard en kan men als volgt samenvatten: 'De zorg voor gehandicapten drukt zwaar op de begroting van de gezondheidszorg. De overheid mag burgers

.....

\* De commissie is zich ervan bewust dat uitzonderingen volgens het geldend recht mogelijk zijn. Zo verbiedt artikel 41 van het Burgerlijk Wetboek een huwelijk tussen verwanten.

dwingen tot het ondergaan van erfelijkheidsonderzoek en tot het nemen van preventieve maatregelen, wanneer dit een aanzienlijke kostenbesparing oplevert.' Aan dit argument ligt het principe ten grondslag dat de overheid zeer persoonlijke keuzes mag verbieden, wanneer dit economisch voordeel oplevert. De consequente toepassing van dit beginsel zou leiden tot een diepgaande aantasting van de persoonlijke levenssfeer. De redenering houdt bovendien ten onrechte in dat het maatschappelijk belang samenvalt met kostenbeheersing. Naar de mening van de commissie moet datgene wat maatschappelijk waardevol is, ook worden gedefinieerd in termen van de 'vrijheidsruimte' die de leden van een samenleving kunnen genieten. Het is overigens een misverstand te denken dat preventieve maatregelen op korte termijn het aantal gehandicapten in onze samenleving drastisch kunnen verlagen. De meeste handicaps zijn niet voorspelbaar, omdat zij bijvoorbeeld het gevolg zijn van het spontaan optreden van afwijkingen in het erfelijk materiaal (spontane mutaties). De samenleving zal daarom, hoe dan ook, altijd voor een deel bestaan uit gehandicapten en de kosten van verzorging van deze mensen moeten dragen.

Een tweede argument dat soms ten gunste van dwangmaatregelen wordt aangevoerd, is dat de overheid de hoeveelheid schadelijke genen moet terugdringen, om zodoende het aantal zieken in de komende generaties te verminderen. Een dergelijke gedachte wordt vaak gerechtvaardigd door een vergelijking te maken met de bestrijding van besmettelijke ziekten: de overheid mag daarbij soms individuele vrijheden inperken, dus zou ook dwang bij preventie van de verspreiding van erfelijke ziekten geoorloofd zijn. Ook deze argumentatie acht de commissie niet steekhoudend. De aard van de overdracht is bij erfelijke aandoeningen totaal anders dan bij besmettelijke ziekten. De maatregelen in dit laatste geval zijn gericht op voorkoming van een explosieve uitbreiding die de gezondheid van vele mensen zou bedreigen. Deze maatregelen zijn bovendien slechts tijdelijk van aard en daardoor veel minder ingrijpend dan maatregelen gericht op beperking van erfelijke risico's

voor toekomstige generaties.

Bovendien wordt hierbij verondersteld dat het mogelijk is afwijkende genen te elimineren door te voorkomen dat de dragers ervan zich voortplanten en zo deze genen aan het nageslacht doorgeven. De mogelijkheden om bepaalde genen te selecteren en uit de bevolking te verwijderen zijn echter, technisch gezien, beperkt (Hi76). Iedere poging om de 'genfrequenties' (de mate waarin afzonderlijke genen voorkomen) voor recessieve aandoeningen in de bevolking terug te dringen door voorplantingsverboden voor dragers, is gedoemd te mislukken. Ieder van ons draagt waarschijnlijk minstens drie tot acht letale ('dodelijke') recessieve mutaties (dat wil zeggen, dat de aanwezigheid van zo'n genafwijking op beide chromosomen zou leiden tot een dodelijk verlopende ziekte) (Hi76). Het consequent uitselecteren van schadelijke genen zal dan ook een zo grootschalige inperking van de voortplanting vereisen, dat de menselijke soort min of meer uitsterft. Voor sommige dominant erfelijke aandoeningen geldt dat de betrokken patienten niet aan het krijgen van kinderen toe kunnen komen. Bij dominante aandoeningen waarbij de patienten wel kinderen kunnen krijgen (zoals de ziekte van Huntington), kan men in theorie selectie toepassen: als men alle patienten en risicodragers voor deze ziekten ertoe zou brengen af te zien van nageslacht, zou men in één generatie de genfrequentie voor deze aandoeningen kunnen terugbrengen tot het niveau waarop spontane mutaties in de bevolking optreden. Zoals gezegd, meent de commissie echter dat fundamentele rechtsbeginselen en individuele (grond)rechten zich tegen een dergelijk beleid verzetten.

Tenslotte rechtvaardigen sommigen een door de overheid op te leggen 'voortplantingsregelling' met een verwijzing naar het belang van het toekomstige kind (F188). Zoals de wetgever de individuele vrijheid mag of zelfs moet inperken wanneer de uitoefening ervan anderen ernstige schade berokkent, zo zou zij maatregelen moeten nemen wanneer mensen een (ernstig) gehandicapt kind schade berokkenen door het ter wereld te brengen. Sommigen spreken in dit verband van het 'recht van het

kind om te worden geboren met een gezonde lichamelijke en geestelijke constitutie'. De commissie acht ook deze redenering aanvechtbaar. Een recht om gezond te worden geboren bestaat niet, alleen al omdat de gezondheid van foetussen en kinderen in hoge mate wordt bepaald door factoren waarop de mens geen greep heeft. Hierbij moet worden bedacht dat ook voor gehandicapten een goed leven mogelijk is, uiteraard mede afhankelijk van onze inspanningen ten behoeve van hun welzijn.

Samengevat: de commissie wijst de hierboven genoemde dwangmaatregelen principieel van de hand; deze zouden niet alleen fundamentele rechtsbeginselen en (grond)rechten schenden, maar bovendien de betrokken personen ernstig stigmatiseren, met alle maatschappelijke gevolgen van dien.

.....

Reëler lijkt het gevaar van drang (indirecte dwang). Deze kan verschillende vormen aannemen. Op de eerste plaats valt te denken aan (subtiele) druk uit de omgeving. Naar verwachting zullen steeds meer mensen gebruik maken van de voorzieningen op het gebied van de klinische genetica. Van de preventieve mogelijkheden lijkt een grote aantrekkingskracht uit te gaan. Wie zal nog een groot risico op het krijgen van een gehandicapt kind nemen als hij dit aanzienlijk kan verkleinen, zo zou men kunnen gaan redeneren. Individuele keuzes kunnen dan nieuwe maatschappelijke normen doen ontstaan die de persoonlijke vrijheid aanzienlijk kunnen inperken. Onbedoeld zou in dat geval de praktijk van de individuele erfelijkheidsvoorlichting kunnen leiden tot verbreiding van een nieuwe voortplantingsmoraal waarin de plicht om preventieve maatregelen te nemen centraal staat. Het gevaar van een dergelijke sociale druk is voor de commissie een reden te meer om, wat betreft erfelijkheidsvoorlichting, te pleiten voor een non-directieve opstelling van de adviesgever. De adviesvrager moet een persoonlijke keuze kunnen maken.

-

Een tweede vorm van sociale druk is economisch van aard. Het verwachte economische rendement van preventie kan

.....

een motief worden tot inperking van de vrijheid om kinderen te krijgen. Zo zouden via wijziging van het verstrekkingspakket van de wettelijke ziektekostenverzekeringen de kosten voor de verzorging en behandeling van een gehandicapt kind kunnen worden afgewenteld op ouders die, al dan niet met kennis van het risico, geen preventieve maatregelen hebben genomen. De commissie meent dat een dergelijk beleid met kracht zou moeten worden afgewezen, omdat in de eerste plaats de gehandicapte kinderen zelf de dupe zouden worden. Dat is onrechtvaardig. Bovendien zou een dergelijk beleid feitelijk het vrijheidsrecht van voortplanting inperken. Er zou indirecte dwang tot het ondergaan van erfelijkheidsonderzoek ontstaan, hetgeen verwerpelijk is. De overheid dient naar de mening van de commissie dan ook een klimaat te scheppen waarin erfelijkheidsvoorlichting in vrijheid kan (blijven) plaatsvinden.

.....

Bevordering van goede voorlichting van de bevolking

Het aantal erfelijkheidsadviezen dat door de klinisch-genetische centra wordt gegeven, ligt al geruime tijd tussen de 2000 en 3000 per jaar. Dit is veel minder dan men op grond van erfelijkheidsgegevens zou verwachten. Ongetwijfeld geven artsen of specialisten buiten deze centra bij adviesvragen over aandoeningen waarvan het erfelijkheidspatroon duidelijk en bij hen goed bekend is, veelal op adequate wijze informatie aan (aanstaande) ouders. Toch valt op dat slechts een minderheid van de personen in ons land die daarvoor in aanmerking komen, gebruik maakt van wat de centra te bieden hebben. Eén oorzaak van deze discrepantie is dat de bevolking in het algemeen nauwelijks of geen kennis bezit over de beginselen van de menselijke erfelijkheid. Ook weten velen niet dat er in ons land klinisch-genetische centra zijn. De commissie vindt daarom verbetering van de kennis onder de bevolking van belang. Goede informatie stelt mensen niet alleen in staat tot het stellen van gerichte vragen aan hulpverleners over mogelijke erfelijke componenten van aandoeningen in hun familie, maar maakt ook een beter begrip van een erfelijkheidsadvies mogelijk. Onder de bevolking is verbetering van kennis over de

.....

erfelijkheid te bereiken door aan dit onderwerp meer aandacht te besteden in het lager en voortgezet onderwijs. Het verdient aanbeveling GVO (gezondheidsvoorlichting en -opvoeding) en daarnaast de voorlichting via de media te bevorderen.

Gerichte (bij)scholing van artsen, verloskundigen en hulpverleners op psychosociaal vlak zal ongetwijfeld tot gevolg hebben dat vaker een beroep wordt gedaan op de klinisch-genetische centra, wat overigens toe te juichen valt.

.....

#### Toegankelijkheid van voorzieningen

Prenatale diagnostiek vindt veelal plaats op grond van leeftijd van de aanstaande moeder of een andere specifieke indicatie. Hoe ruim dient deze indicatiestelling te zijn? Vooral de volgende vragen zijn daarbij aan de orde:

- Is het wenselijk de huidige leeftijdsgrens voor de toegang tot prenataal chromosoononderzoek te laten vallen of te verlagen?
- Is het wenselijk een gedetailleerde lijst met indicaties voor prenatale diagnostiek op te stellen?
- Mag de toegang tot prenatale diagnostiek worden beperkt tot vrouwen die bij voorbaat te kennen geven voor zwangerschapsafbreking te kiezen indien de vrucht afwijkend blijkt te zijn?

.....

#### Leeftijdsgrens voor prenataal chromosoomonderzoek

Voor onderzoek gericht op vaststelling van een chromosoomafwijking bij de vrucht (zoals het syndroom van Down ofwel mongolisme) komen momenteel in ons land alleen vrouwen (paren) in aanmerking met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een dergelijke aandoening. De leeftijd van de vrouw, namelijk 36 jaar en ouder (zie ook paragraaf 3.2.3), vormt daarbij de meest gehanteerde indicatie. Toepassing van deze leeftijdsgrens sluit een aantal vrouwen van prenataal chromosoomonderzoek uit en roept de vraag op of dit beleid gerechtvaardigd is (E187). Het risico op een afwijking bij de vrucht is bij vrouwen van 36 jaar niet veel hoger dan bij iets jongere vrouwen. Wel is er een duidelijke risicotoename na het zes-

endertigste jaar (het risico bedraagt bij vrouwen van 35 jaar 1 op de 384 en bij vrouwen van 45 jaar 1 op de 30). Bovendien worden de meeste (ongeveer 70 procent) van de kinderen met chromosoomafwijkingen geboren uit vrouwen die jonger zijn dan 36 jaar. Deze vrouwen hebben weliswaar ieder op zich een lager risico, maar baren als groep verreweg de meeste kinderen. Tegen deze achtergrond is het begrijpelijk dat sommigen de leeftijdsgrens willen laten vallen of in ieder geval willen verlagen.

De commissie acht het laten vallen van de leeftijdsgrens (als algemene regel of op eigen verzoek van bepaalde vrouwen) evenwel niet wenselijk. Het loslaten van de grens zou waarschijnlijk leiden tot zeer grootschalig en kostbaar onderzoek, met een relatief lage kans op het vinden van een afwijking (de kans dat vrouwen jonger dan 25 jaar een kind met het syndroom van Down krijgen is 1 op de 1500). Ook moet worden bedacht dat het risico op opwekking van een spontane abortus bij de aan het chromosoomonderzoek voorafgaande vruchtwaterpunctie of vlokkentest, procentueel gezien weliswaar laag is (ruwweg een half procent), maar niet nul. Om dezelfde redenen is de commissie evenmin voorstander van verlaging van de leeftijdsgrens.

De commissie vindt bevordering van een optimale voorlichting aan vrouwen van 36 jaar en ouder, en aan jongere vrouwen die een andere medische indicatie voor chromosoomonderzoek hebben dan leeftijd, van groter belang dan wijziging van de leeftijdsgrens voor prenataal chromosoomonderzoek.

.....

Een lijst met indicaties?

Prenatale diagnostiek werd tot voor kort slechts verricht bij vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van een ernstig gehandicapt kind. Door de introductie van onder meer de DNA-technologie wordt het steeds vaker mogelijk bij de vrucht afwijkingen in het erfelijk materiaal te vinden die later in het leven tot ziekteverschijnselen leiden (bijvoorbeeld de ziekte van Huntington, neurofibromatose en dergelij-



ke) of die slechts in combinatie met bepaalde uitwendige factoren tot uiting zullen komen. Een voorbeeld van dit laatste is onderzoek naar een erfelijk bepaalde risicofactor voor hart- en vaatziekten.

Gezien deze uitbreiding van diagnostische mogelijkheden wordt wel gepleit voor opstelling van een lijst (LI89) waarop wordt aangegeven voor welke aandoeningen prenataal onderzoek is toegelaten (vergoed door de ziektekostenverzekeraars). Hoewel op dit moment in ons land geen sprake is van toepassing van prenatale diagnostiek om triviale redenen, vindt de commissie nadere bezinning van de beroepsgroep op de afbakening van het indicatiegebied van belang. Opstelling van de hier bedoelde restrictieve lijst van indicaties biedt naar haar mening echter geen oplossing voor het indicatievraagstuk. Hoe de betrokken vrouw en haar partner de ernst van een aandoening waarderen, hangt af van persoonlijke factoren, waaronder levensbeschouwing en gezinssamenstelling. Beperking van het aanbod van prenatale diagnostiek tot een restrictieve lijst lijkt hieraan onvoldoende recht te doen. Daar komt nog bij dat zo'n restrictieve lijst door de zich ontwikkelende diagnostische mogelijkheden voortdurend verouderd zou zijn.

Overigens merkt de commissie op dat prenatale diagnostiek ter bepaling van het geslacht van de foetus in de klinisch-genetische centra in ons land alleen geschiedt wanneer sprake is van een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een geslachtsgebonden erfelijke aandoening. De commissie ondersteunt deze restrictieve praktijk; prenatale geslachtsbepaling zonder erfelijke indicatie (dus om niet-medische redenen) heeft niets te maken met erfelijkheidsadvisering.

.....

Bereidheid tot zwangerschapsafbreking als voorwaarde?

Mag aan verrichting van prenatale diagnostiek de voorwaarde worden verbonden dat de betrokken vrouw kiest voor afbreking van de zwangerschap, wanneer blijkt dat de vrucht een afwijking heeft? Er zijn mensen die vinden dat deze vraag met 'ja' moet worden beantwoord (Ha72). In de eerste plaats wijzen zij erop dat prenatale diagnostiek een kostbaar en schaars

goed is. Dit onderzoek zou daarom primair beschikbaar moeten zijn voor vrouwen die bereid zijn consequenties te verbinden aan ontdekking van een afwijking bij de foetus. Een tweede argument is dat de boodschap dat de vrucht afwijkend is, uiterst belastend kan zijn voor degenen die abortus afwijzen. Ten derde is, zoals gezegd, het onderzoek niet zonder risico's. Zo leidt een vruchtwaterpunctie, zelfs wanneer dit in gespecialiseerde centra plaatsvindt, nog altijd in een half procent van de gevallen tot een miskraam.

De commissie vindt deze argumenten voor beperking van de toegang tot prenatale diagnostiek niet overtuigend en sluit zich dan ook aan bij het standpunt geformuleerd in een eerder Gezondheidsraadadvies (GR80):

'Wanneer ouders het prenatale onderzoek vragen in de hoop een geruststellende uitslag te mogen ontvangen, maar nog geen beslissing kunnen of willen nemen of zij bij een ongunstige uitslag de zwangerschap zullen laten afbreken, dient hieraan toch zoveel mogelijk te worden voldaan. Dit dient zelfs het geval te zijn wanneer ouders de behoefte hebben voor de geboorte van een kind geïnformeerd te zijn betreffende de aanwezigheid van een bepaald defect bij dat kind, zelfs al zijn ze vast besloten de zwangerschap niet af te breken. In deze gevallen dient extra aandacht te worden besteed aan informatie en begeleiding, vanwege de psychische belasting van een eventueel positieve uitslag van het onderzoek.'

Prenatale diagnostiek heeft bovendien niet zwangerschapsafbreking bij een afwijking van de vrucht als doel (zie ook Po79), maar het informeren van de zwangere vrouw en haar eventuele partner. Voor sommigen is deze informatie van belang om een weloverwogen keuze te kunnen maken over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap, terwijl anderen het onderzoek aanvragen om zich te kunnen voorbereiden op de mogelijke geboorte van een gehandicapt kind. Dit laatste komt voor bij 1 tot 2 procent van de aanvragen voor prenatale diagnostiek. De commissie meent dat beide motieven legitiem zijn. Als men vrouwen die geen afbreking van de zwangerschap overwegen, de toegang tot prenatale diagnostiek ontzegt, scheidt men rechtsongelijkheid. Bovendien kan dit leiden tot onaanvaardbare drang. Een praktisch argument is verder dat een dergelijke beperking zou falen, omdat mensen altijd op een eerder voorne-

.....

men kunnen terugkomen.

Wanneer een vrouw of een paar vraagt om prenatale diagnostiek voor later in het leven optredende onbehandelbare aandoeningen, terwijl zwangerschapsafbreking niet wordt overwogen, rijst er een bijzonder probleem: is de uitslag van het onderzoek 'positief', dan wordt het kind later ongevraagd geconfronteerd met zeer belastende informatie. Zijn recht om desgewenst onkundig te blijven van het eigen risico, wordt dan geschonden. Daar staat echter tegenover dat aanstaande ouders belang kunnen hebben bij prenatale diagnostiek, ook al willen zij geen zwangerschapsafbreking. Immers, als blijkt dat de vrucht geen drager is, hoeven zij zich niet langer ongerust te maken. De commissie meent dat hier sprake is van een onoplosbaar conflict tussen het belang van de ouders bij informatie en het belang van het toekomstige kind bij 'niet weten'.

Zoals de commissie al memoreerde, wordt soms gesuggerend dat ziektekostenverzekeraars in de toekomst zouden kunnen besluiten prenatale diagnostiek slechts te vergoeden, wanneer na het vinden van een afwijking bij de vrucht de betrokken vrouw de zwangerschap heeft laten afbreken. Nogmaals, zo'n beleid acht de commissie volstrekt onaanvaardbaar. Overigens is een dergelijke gang van zaken in Nederland zeer onwaarschijnlijk. Zouden ziektekostenverzekeraars toch willen overgaan tot voorwaardelijke vergoeding van prenatale diagnostiek, dan moet de toegang tot de gezondheidszorg naar de mening van de commissie door wettelijke maatregelen worden gewaarborgd.

.....

#### Kwaliteitsbewaking

De kwaliteitshandhaving van het klinisch-genetisch onderzoek is onderwerp van regelmatig landelijk overleg tussen de samenwerkende klinisch-genetische centra. Ook vindt in verschillende centra een vorm van registratie plaats in samenwerking met de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg. In bijlage 2 gaat de commissie nader in op deze activiteiten van kwaliteitsbewaking. De hier gerealiseerde zelfregulering vindt de commissie bevredigend. Op dit vlak zijn momenteel dan ook geen stappen van de overheid nodig.

.....

#### DNA-test-kits en zelftests

Er is evenwel een ontwikkeling die het behoud van een goede kwaliteit van erfelijkheidsonderzoek kan bedreigen. Het op grote schaal beschikbaar komen van vele technieken om DNA te bewerken (knippen, recombineren, vermenigvuldigen) heeft tot vereenvoudiging van het DNA-onderzoek geleid. Sommige firma's brengen momenteel betrekkelijk eenvoudig te gebruiken DNA-test-kits (ook soms 'zelftests') op de markt of overwegen dat te gaan doen. Deze bevatten een combinatie van enzymen en teststoffen (probes) waarmee men bijvoorbeeld DNA-diagnostiek van cystische fibrose binnen families kan uitvoeren.

De commissie acht het nodig dat ook de diagnostiek van erfelijke aandoeningen met vereenvoudigde testtechnieken wordt beperkt tot de laboratoria van de klinisch-genetische centra, en wel omdat daarvoor nodig zijn:

- deskundigheid en voorzieningen voor familie- en stamboomonderzoek. Veel DNA-onderzoek berust op vergelijking van DNA-marker patronen van familieleden met en zonder de desbetreffende aandoening.
- deskundigheid voor beoordeling van de diagnose van de desbetreffende erfelijke aandoening in de betrokken familie;
- deskundigheid voor de uitvoering van het DNA-onderzoek. Ook bij een 'simpele' test met een commercieel verkrijgbare kit is ervaring nodig voor de interpretatie van de resultaten (inzicht in de aard en mogelijke beperkingen van de test).
- voorzieningen voor genetisch-statistische analyse, speciaal op het gebied van het zogeheten koppelingsonderzoek (linkage);
- voorzieningen voor betrouwbare eindevaluatie;
- deskundigheid op het gebied van erfelijkheidsadviesring.

Denkbaar is dat er in de naaste toekomst eenvoudige tests (eventueel zelftests) gebruikt worden om de aan- of

.....

afwezigheid van bepaalde gen-afwijkingen (mutaties) vast te stellen die betrokken zijn bij veel onder bevolkingsgroepen voorkomende ziekten (bijvoorbeeld sikkelcelziekte, cystische fibrose enzovoort). Tevens zijn tests denkbaar voor later in het leven optredende (autosomaal dominant) erfelijke ziekten, zoals neurofibromatose. De commissie beveelt aan dergelijke tests niet algemeen verkrijgbaar te stellen, maar zoals gezegd, het gebruik ervan te beperken tot de klinisch-genetische centra. Dit geldt ook voor tests die op zich voldoende nauwkeurig zijn.

.....

#### Kosten

Binnen de gezondheidszorg bestaat een groeiende belangstelling voor vaststelling van de doelmatigheid van de zorg, bijvoorbeeld in de vorm van kosten-baten- of kosten-effectiviteitsanalyses. De adviesaanvraag spreekt daarvan. Deze analyses kunnen tot op zekere hoogte nuttig zijn voor de beantwoording van vragen over de besteding van schaarse middelen. Ook op het gebied van de klinische genetica bestaan deze analyses (Co88, RCP89). Zij tonen aan dat erfelijkheidsonderzoek en genetische 'screeningsprogramma's' (bevolkingsonderzoek) vaak kosten besparen. Zo kunnen door voorkoming van de geboorte van kinderen met een erfelijke afwijking maar ook door de preventie van ziekteverschijnselen bij pasgeborenen met een gen-defect, vaak aanzienlijke bedragen worden bespaard.

De commissie wijst er met nadruk op dat toepassing van genoemde analyses op de gezondheidszorg, en dus ook op erfelijkheidsonderzoek, beperkingen kent. Men kan de kosten van erfelijkheidsonderzoek, -advisering en van eventuele zwangerschapsafbreking vergelijken met de besparingen. De 'baten' kunnen bijvoorbeeld gelegen zijn in het feit, dat de kosten van de zorg voor gehandicapten afnemen doordat minder gehandicapte kinderen worden geboren. In bijlage 4 geeft de commissie aan de hand van het voorbeeld van een ernstige erfelijke aandoening, een indruk van de kosten en baten. Wat screeningsprogramma's bij pasgeboren babies betreft, kan men de kosten van onderzoek en van preventieve maatregelen (zoals een dieet) vergelijken met de besparingen die voortvloeien uit voorkoming

.....

van ziekte bij de pasgeborene. Echter, het meest wezenlijke doel van erfelijkheidsonderzoek, namelijk het helpen voorkomen van menselijk lijden en verdriet, en ook het mogelijk maken van weloverwogen keuzen over de inrichting van het eigen leven en over het wel of niet krijgen van kinderen, laat zich niet goed in maat en getal uitdrukken en blijft zodoende in een economische analyse meestal buiten beschouwing.

De commissie bepleit dat de overheid bij de beoordeling van van nieuwe vormen van erfelijkheidsonderzoek (diagnostiek of screening) in de eerste plaats de mogelijke bijdrage aan het menselijk welzijn en niet het economisch rendement als maatstaf hanteert. Zij voegt hier aan toe dat gehandicapten en hun ouders een eenzijdige aandacht voor het econoraïsche nut van erfelijkheidsonderzoek als zeer kwetsend ervaren. Deze eenzijdige aandacht kan een klimaat scheppen waarin de gehandicapte nog slechts als een voorkoombare kostenpost wordt gezien.

.....

#### 4.2 Ethische en juridische vragen rond erfelijkheidsdiagnostiek en -advisering

Erfelijkheidsdiagnostiek en -advisering helpen jaarlijks vele duizenden ouderparen om een antwoord te vinden op vragen over oorzaken en herhalingskansen van handicaps bij een kind, een van de ouders, of een ander familielid. Het belangrijkste doel van de klinisch-genetische centra is om adviesvragers door het geven van informatie in staat te stellen in vrijheid een zelfstandige, weloverwogen keuze te maken. Daarbij kunnen zich ethische en juridische vragen voordoen. Deze zijn veelal niet nieuw, maar snelle ontwikkelingen op het gebied van de genetica en het groeiend aantal diagnostische mogelijkheden zorgen ervoor dat deze vragen zich vaker voordoen. Het gaat hier om vragen als: Hoever gaat de informatieplicht van de adviesgever? Welke gevolgen heeft het recht van de adviesvrager om niet te weten? Hoe moet men omgaan met de beginselen van geheimhouding en toestemming bij het benaderen van familieleden? Hebben zij recht op informatie over erfelij-

ke risico's? Mag het beroepsgeheim bij gewetensnood doorbroken worden?

Hieronder bespreekt de commissie deze en andere vragen. Allereerst komen aan de orde het recht op informatie van de adviesvrager (paragraaf 4.2.1) en diens recht op geheimhouding (paragraaf 4.2.2). Bij dit laatste gaat de commissie ook in op het informeren van familieleden. Vervolgens bespreekt zij de privacybescherming in ruimere zin, in verband met de verschillende genetische registraties (paragraaf 4.2.3). Daarna besteedt zij aandacht aan celbanken en DNA-banken (paragraaf 4.2.4) en aan epidemiologisch onderzoek (paragraaf 4.2.5). Tenslotte bespreekt zij de civielrechtelijke aansprakelijkheid van de advisegever in verband met door hem verricht erfelijkheidsonderzoek (paragraaf 4.2.6).

.....

#### 4.2.1 Het recht op informatie van de adviesvrager

In de relatie tussen arts en patient speelt het recht op informatie van de patient een wezenlijke rol (Le88). Die informatie vormt de basis waarop de patient toestemming kan geven of weigeren voor (in dit geval) het voorgestelde onderzoek. Over de informatieplicht van de arts zijn in rechtspraak en wetenschappelijke literatuur algemene normen ontwikkeld (Le88). Deze houden kortweg in dat de arts in beginsel de patient volledig moet informeren over alle aspecten en bevindingen die voor de laatste van belang kunnen zijn, ook als deze daar niet uitdrukkelijk om vraagt. De informatieplicht is nietabsoluut: er is enige ruimte voor de arts om te beslissen hoeveel informatie hij geeft en wanneer. Die ruimte, de zogeheten therapeutische exceptie, wordt bepaald door het risico van schade voor de patient. De arts kan namelijk besluiten van het geven van bepaalde inlichtingen af te zien om schade te voorkomen. De therapeutische exceptie is overigens nadrukkelijk beperkt tot de informatieplicht en geldt niet voor het recht van de patient op inzage in het eigen medisch dossier.

Vertaald naar erfelijkheidsdiagnostiek leidt het recht op informatie van de adviesvrager allereerst tot de plicht van de advisegever om de adviesvrager voorafgaand aan het onder-

zoek uitvoerig in te lichten (Gev87) over aard en doel van het voorgenomen onderzoek in al zijn facetten, zoals het feit dat het soms nodig is familieleden bij het onderzoek te betrekken, of lichaamsmateriaal af te nemen en mogelijk te bewaren. Ook behoort de adviesgever de adviesvrager te wijzen op de mogelijkheid dat de uitkomsten van het onderzoek onverwacht of belastend kunnen zijn. De commissie vindt dat de adviesgever de adviesvrager ook moet voorlichten over mogelijke maatschappelijke gevolgen van erfelijkheidsonderzoek, zoals complicaties bij sollicitaties of het afsluiten van verzekeringen. Deze informatie vooraf kan de adviesvrager helpen om te besluiten of hij zijn vraag wel of niet handhaaft. Als wordt besloten tot het verrichten van erfelijkheidsdiagnostiek, dan strekt de informatieplicht van de adviesgever zich natuurlijk ook uit tot de uitslag van het onderzoek.

Het recht op informatie is, net als de therapeutische exceptie, sinds lange tijd erkend. Van recenter datum is de erkenning van het recht van de patiënt om informatie niet te ontvangen (Gev87, Le88). Dit recht om niet te weten houdt in dat de betrokkene mag afzien van het ondergaan van onderzoek, maar ook dat hij na onderzoek onkundig blijft van de uitslag.

.....

Grenzen van de informatieplicht tegenover de adviesvrager.

De Gezondheidsraad formuleerde in een eerder advies (GR80) het uitgangspunt dat een adviesvrager recht heeft op alle voor hem van belang zijnde gegevens die de adviesgever kan verstrekken, tenzij deze laatste slechts in duidelijk omschreven gevallen de beslissing mag nemen om gegevens achter te houden. De commissie onderschrijft dit.

.....

#### De relevantie van de informatie

De commissie sprak hierboven van "alle voor hem van belang zijnde gegevens". Bij erfelijkheidsonderzoek zal soms kennis beschikbaar komen die medisch niet relevant is, zoals over het geslacht van de foetus (bij uitzondering is dit een medisch relevant gegeven). Mag of moet de adviesgever het ge-



.....

slacht in zo'n geval meedelen? Zo ja, uit eigen beweging of op verzoek? De commissie meent dat de adviesgever uit eigen beweging alle relevante informatie moet verstrekken, en desgevraagd ook niet-relevante gegevens. In het voorbeeld betekent dit dat de adviesgever, als de adviesvrager hierom verzoekt, ook het geslacht van de foetus moet meedelen. De commissie meent dat de adviesgever ook bij twijfel aan de relevantie van de gegevens de informatie spontaan moet geven, om de betrokkene in de gelegenheid te stellen zelf tot een oordeel te komen. Door informatie achter te houden zou de adviesgever een keuze maken voor de betrokkene, wat in strijd is met het beginsel van 'non-directiviteit'.

.....

#### De therapeutische exceptie

Er kunnen zich in de praktijk situaties voordoen waarin een uitzondering op de hoofdregel van volledige openheid gerechtvaardigd is. Bij erfelijkheidsadvisering kan het soms gaan om informatie over de kans op een onbehandelbare aandoening, waarbij volledige openheid een schaduw zou werpen over het leven van de adviesvrager en diens gezin. In dit soort situaties wordt de adviesgever voor een dilemma geplaatst: het niet volledig informeren belemmert een weloverwogen besluitvorming, het volledig informeren brengt schade toe. De commissie meent dat het recht op volledige informatie zwaar hoort te wegen en dat: slechts in uitzonderlijke gevallen, wanneer het belang van de informatie niet opweegt tegen de verwachte schade, een beroep op de therapeutische exceptie gerechtvaardigd is. De adviesgever moet deze beslissing kunnen motiveren; zijn afweging kan door de rechter worden getoetst. Wanneer in zo'n moeilijke situatie gekozen wordt voor volledige openheid, is een taktvolle begeleiding van de betrokkene(n) uiteraard op zijn plaats.

.....

#### Recht op informatie versus geheimhoudingsplicht

De informatieplicht kan de adviesgever voor nog een ander dilemma plaatsen: het volledig voorlichten van de adviesvrager kan een schending van het beroepsgeheim tegenover

een derde betekenen. Dit is bijvoorbeeld het geval als de informatie de ontdekking inhoudt dat de vermeende vader niet de werkelijke vader is. In zulke gevallen hoort volgens de commissie het beroepsgeheim zwaar te wegen. Men zal dan van geval tot geval een afweging moeten maken, die onderbouwd en toetsbaar moet zijn. Het recht op geheim van een derde zal echter het recht op informatie van degene die zelf onderzocht is, niet volledig opzij kunnen zetten (zie ook paragraaf 4.2.2.).

.....

Het recht om niet te weten

Een derde grens aan de informatieplicht is gelegen in de wens van de patient om bepaalde informatie niet te ontvangen (Le88).

De adviesvrager kan belang hebben bij niet-weten. Kennis over toekomstige aandoeningen kan, zeker wanneer preventieve of therapeutische maatregelen ontbreken, uiterst bedreigend zijn. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de verhoogde kans op zelfdoding onder personen die drager zijn van het gen dat voorbeschikt tot de ziekte van Huntington.

Een andere reden voor het niet willen weten kan gelegen zijn in de weerslag van erfelijke gegevens op de kansen voor het krijgen van werk, pensioen of verzekeringen.

De informatieplicht van de adviesgever vloeit voort uit het recht op informatie van de adviesvrager (die overigens kan besluiten van dat recht afstand te doen). Iedereen heeft verder de vrijheid zijn leven naar eigen inzicht in te richten, een vrijheid die wordt beschermd door het grondrecht op eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer. Een plicht om informatie te ontvangen is strijdig met dit grondrecht. De adviesgever zal dan ook de wens van de adviesvrager moeten respecteren om informatie niet te ontvangen.

Bij erfelijkheidsadvisering mag men ervan uitgaan dat de adviesvrager in elk geval die inlichtingen wenst te ontvangen, die nodig zijn voor een weloverwogen beslissing. De wens om bepaalde informatie niet te ontvangen zal zich, als voor erfelijkheidsonderzoek gekozen is, toespitsen op bijkomende

bevindingen, de niet-verwachte ontdekkingen. Het is nodig de adviesvrager vooraf op de mogelijkheid van deze ontdekkingen te wijzen en hem te vragen of hij over eventuele bijkomende bevindingen wil worden geïnformeerd. Het moet voor de adviesvrager duidelijk zijn dat het niet willen weten in bepaalde gevallen betekent, dat hij kennis afwijst die voor hemzelf van grote waarde kan zijn. Laat de adviesvrager weten dat hij over niet-gevraagde informatie niet wil worden ingelicht, dan dient de adviesgever deze niet te geven. Ook wanneer de adviesvrager na afloop van het onderzoek te kennen geeft niet geïnformeerd te willen worden over de aanvankelijk gewenste gegevens, moet van informeren worden afgezien.

.....

Het recht om niet te weten is niet absoluut

In de praktijk kunnen zich gevallen voordoen waarin het moeilijk is de wens om niet te weten te respecteren. Zo kan de adviesgever tijdens het onderzoek op gegevens stuiten die hij zo belangrijk acht voor de adviesvrager, dat hij zich in geweten verplicht voelt hem dit toch te vertellen. Ook kan het recht van de adviesvrager op niet-weten botsen met het belang van familieleden om wél te weten. Dit is bijvoorbeeld het geval als uit de onderzoeksgegevens blijkt, dat bij familieleden sprake is van een ziekte die bij tijdige onderkenning nog behandelbaar is. Overigens kan het dilemma zich ook bij niet-behandelbare aandoeningen voordoen. Wanneer het kind van degene die niet wil weten, wel geïnformeerd wil worden, zal dit er in de praktijk toe kunnen leiden dat de ouder de niet-gewenste kennis krijgt opgedrongen. Het ziet ernaar uit dat zulke dilemma's steeds vaker zullen voorkomen.

De commissie meent dat de adviesgever in bijzondere omstandigheden tot de overtuiging kan komen, dat hij aan de wens van de adviesvrager om niet geïnformeerd te worden, moet voorbijgaan. Het recht op niet-weten behoort echter zwaar te wegen. Afwijzing van dat recht is alleen in noodgevallen gerechtvaardigd, als de adviesgever na rijp beraad concludeert dat hij bepaalde familieleden hoe dan ook moet informeren, zelfs als dat betekent dat ook de adviesvrager tegen diens wil

.....

wordt ingelicht. De adviesgever zal zich dan op het 'conflict van plichten' moeten beroepen (zie hierna).

Samengevat; de informatieplicht moet in beginsel volledig worden nagekomen. Uitzonderingen zijn slechts toelaatbaar, als openheid van zaken de adviesvrager ernstige schade dreigt te berokkenen, als het beroepsgeheim tegenover een derde moet voorgaan, of als de adviesvrager aangeeft niet (voile dig) ingelicht te willen worden. Het recht om niet te weten kan slechts in noodgevallen worden doorbroken.

.....

#### 4.2.2 Het recht op geheimhouding van de adviesvrager

Gegevens uit erfelijkheidsonderzoek bij adviesvragers vallen evenals andere gegevens van patiënten onder het medisch beroepsgeheim (Ka76, Br88). De adviesvrager heeft recht op geheimhouding, de adviesgever heeft een zwijgplicht tegenover derden. Hij mag aan derden geen gegevens verstrekken zonder voorafgaande toestemming van de betrokkene, tenzij een wettelijk voorschrift naar geldend recht daartoe verplicht.

Deze zwijgplicht vloeit niet alleen voort uit het recht van de individuele patient op geheimhouding, maar dient ook een meer algemeen maatschappelijke belang: angst dat gegevens in het belang van derden bekend raken, zou personen ervan kunnen weerhouden medische hulp in te roepen. De hoofdregel 'geheimhouding tenzij toestemming of wettelijk voorschrift' kan op het gebied van erfelijkheidsonderzoek problemen geven, als de adviesgever familieleden wil inschakelen om de adviesvrager te kunnen helpen, en ook als de adviesgever familieleden wil informeren over mogelijke erfelijke risico's die zij lopen.

.....

#### Het benaderen van verwanten voor het verkrijgen van informatie

Om bij de adviesvrager een diagnose te kunnen stellen heeft de adviesgever vaak informatie nodig over het optreden van soortgelijke afwijkingen onder familieleden (Gev87, Le88, Gi88). Het verdient dan de voorkeur (wat ook de normale weg

is), dat de adviesvrager zelf zijn familieleden vraagt om toestemming om informatie door te geven aan de adviesgever. Met benaderen van familieleden kan voor de adviesvrager echter zeer belastend zijn. Daar komt bij dat gebrek aan ervaring in het voorleggen van dergelijke vragen de kans vergroot, dat bij de familie onnodige onrust en angst ontstaat. Daarom komt het ook voor dat de adviesvrager de adviesgever verzoekt om de familie te benaderen. Twee problemen doen zich daarbij voor: het benaderen van verwanten wringt met het recht op privacy van die verwanten, en kan bovendien botsen met het recht op geheimhouding van de adviesvrager. Door verwanten te benaderen vertelt men hen ongevraagd dat ze lid zijn van een familie waarin een bepaalde erfelijke afwijking kan voorkomen. Het ongevraagd informeren van personen met wie geen (contractuele) relatie bestaat is een schending van de privacy van die personen. Hier staat tegenover dat indirecte onthulling van een mogelijk erfelijk risico voor de betrokken verwanten ook waardevol kan zijn. Zij kunnen de informatie bijvoorbeeld gebruiken bij het nemen van beslissingen over het krijgen van kinderen. Dit speelt nog sterker wanneer verwanten benaderd worden niet ter verkrijging van informatie, maar voor het desgewenst geven van inlichtingen over een erfelijk risico dat in erfelijkheidsonderzoek naar voren is gekomen (zie hierna). De kern van het hier bedoelde probleem is, dat verwanten niet in de gelegenheid zijn om aan te geven of zij van een mogelijk erfelijk risico op de hoogte gebracht willen worden. De adviesgever kan hen immers niet van tevoren vragen of zij weet willen hebben van dat risico, zonder hen daarmee tegelijkertijd op de hoogte te brengen van het bestaan ervan. De commissie meent dat aan de privacy van familieleden zoveel mogelijk recht moet worden gedaan: de adviesgever mag hen, na toestemming van de adviesvrager, benaderen, als de informatie die daarbij vrijkomt of gegeven wordt voor hen relevant is en naar verwachting geen schade veroorzaakt. Met andere woorden, als men in redelijkheid mag veronderstellen dat de verwanten deze informatie, indien zij voor de keus zouden staan, zouden willen ontvangen.

Het andere probleem is dat het benaderen van familieleden in de praktijk dikwijls betekent dat ook enkele gegevens over de adviesvrager aan de familie bekend worden. Voor zover het mogelijk is de familie te benaderen zonder aan te geven voor wie de gegevens nodig zijn, verdient dit de voorkeur. Als dit niet mogelijk is, is het recht op geheimhouding van de adviesvrager in het geding. Dit recht vereist dat deze zelf beslist of en in hoeverre verwanten op de hoogte raken van gegevens over hem. Wanneer de adviesvrager volledige geheimhouding wenst tegenover zijn familie, dan is het benaderen van verwanten niet mogelijk.

.....

Het recht op geheimhouding van familieleden

Als het benaderen van familieleden mogelijk is gebleken, is het vervolgens nodig dat hun eigen arts hen om toestemming vraagt voor het verstrekken van gegevens over hen. Die toestemming is nodig, omdat de arts zwijgplicht heeft tegenover ieder ander dan degene wiens gegevens het betreft. Geeft het familielid toestemming, dan mag zijn arts de vereiste gegevens aan de adviesgever verstrekken. Wanneer er wegens overlijden van het betrokken familielid geen toestemming verkregen kan worden, dan mag de arts alleen dan de bedoelde gegevens doorgeven, als de overledene naar verwachting daarin toegestemd zou hebben als hij nog geleefd had.

Geeft; het betrokken familielid geen toestemming, dan moet zijn arts zwijgen. Het kan voorkomen dat de arts en de adviesgever van mening zijn dat door het niet geven van de gevraagde informatie vitale belangen van de adviesvrager geschaad worden. In dat geval kan er sprake zijn van een conflict van plichten. Er is dan een afweging nodig tussen het belang van de adviesvrager om geïnformeerd te worden over een mogelijke erfelijke aandoening of vatbaarheid en het recht op geheimhouding van het betrokken familielid. De arts kan dan besluiten het: belang van de adviesvrager te laten prevaleren boven het belang van zijn patient. De commissie komt op dit vraagstuk later nog terug.

.....

.....

Het verrichten van onderzoek bij een familielid ten behoeve van de adviesvrager.

Wanneer voor het stellen van een diagnose of bepaling van een risico bij een adviesvrager, informatie over familieleden nodig is, kan niet altijd worden volstaan met gegevens die al bij hun arts aanwezig zijn. Soms is nader onderzoek bij bepaalde familieleden noodzakelijk. Het valt te verwachten dat dit door de opkomst van DNA-technologie steeds vaker zal voorkomen. Het spreekt vanzelf dat voor dergelijk onderzoek de vrijwillige en weloverwogen toestemming van het familielid is vereist. De adviesgever moet vooraf de aard en het doel van het onderzoek toelichten. Hij moet verder het familielid vragen of deze al dan niet over de onderzoeksresultaten ingelicht wil worden.

De eis van weloverwogen toestemming (informed consent) vormt een probleem als het familielid de toestemming niet kan geven. Dit kan het geval zijn bij zogenoemde handelingsonbekwame meerderjarigen of bij jonge kinderen. Volgens het voorstel van Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst 1987 (artikel 1653q) gaat de bevoegdheid van het familielid om beslissingen te nemen over medische handelingen in dat geval over op zijn wettelijke vertegenwoordiger, gemachtigde of andere in de wet nader aangeduide personen. Die bevoegdheid strekt zich echter niet verder uit dan datgene wat nodig is uit oogpunt van de gezondheid van het desbetreffende familielid. Het uitsluitend ten behoeve van derden verrichten van erfelijkheidsonderzoek bij personen die niet zelf hun wil kunnen bepalen, is bedenkelijk. Bijna altijd echter zal deze erfelijkheidsdiagnostiek ook het eigen belang van het betrokken familielid dienen. Vaak zal het onderzoek namelijk gegevens opleveren die ook relevant zijn voor de behandeling of begeleiding van het familielid. In zo'n geval vindt de commissie toestemming gegeven door ouders of andere wettelijke vertegenwoordigers aanvaardbaar. Als echter het onderzoek uitsluitend in het belang van de oorspronkelijke adviesvrager is, is vervangende toestemming naar de mening van de commissie niet aan-

.....

vaardbaar, tenzij dat belang van de adviesvrager heel zwaar weegt en niet op andere wijze gediend kan worden.

.....

Het informeren van familieleden over erfelijke risico's

Eerder constateerde de commissie dat het benaderen van familieleden in de praktijk dikwijls gepaard gaat met verstrekking van informatie over de adviesvrager; het recht op geheimhouding van de adviesvrager vereist hiervoor diens toestemming. Er is nog een ander vraagstuk bij het contact met verwanten, namelijk of deze er recht op hebben geïnformeerd te worden over een mogelijk erfelijk risico dat uit het erfelijkheidsonderzoek naar voren komt. Is er een plicht voor de adviesgever om familieleden op de hoogte te stellen? Het gaat hier bijvoorbeeld om gevallen waarin voor familieleden kennisname van een bij de adviesvrager gevonden erfelijk risico van belang is voor eigen beslissingen over het krijgen van kinderen. Ook kan het zijn, dat een in de familie voorkomende erfelijke aandoening ontdekt wordt in een stadium dat deze nog goed te behandelen is. Tijdig waarschuwen van familieleden kan dan ernstig leed voorkomen.

Voor een algemene plicht om familieleden te informeren bestaat geen juridische grondslag. Hoewel de commissie beseft dat iedereen de morele plicht heeft - binnen zekere grenzen - om anderen voor een ramp te behoeden en mogelijk leed te voorkomen, wijst zij een algemene plicht van de adviesgever om verwanten in te lichten over een mogelijk erfelijk risico af. Een dergelijke algemene plicht botst te zeer met het recht op privacy (niet alleen van de adviesvrager maar ook van zijn familieleden) en gaat voorbij aan het recht op geheimhouding van de adviesvrager. Wel kan het zijn dat de wens om erfelijke gegevens over familieleden - bekend uit het onderzoek bij de adviesvrager in een registratiesysteem op te slaan de verplichting met; zich meebrengt hen daarvan tevoren in kennis te stellen (zie hierover paragraaf 4.2.3).

Hoewel er geen juridische plicht is om verwanten te informeren, kan er soms toch een morele plicht bestaan om het



beroepsgeheim te doorbreken. Dit hangt af van onder meer de ernst van de (mogelijke) afwijking, de grootte van het risico en de beschikbaarheid van nadere diagnostiek en van preventieve maatregelen. Als de adviesgever bijvoorbeeld constateert dat alle broers en zusters van een adviesvrager 50 procent kans hebben op een ernstige darmafwijking die bij tijdige opsporing goed te behandelen is, kan bij die familieleden ernstige schade aan de gezondheid voorkomen worden door hen te informeren.

De commissie staat een handelwijze voor waarbij in beginsel wordt vastgehouden aan eerdergenoemd recht op privacy en recht op geheimhouding. Dit betekent dat in gevallen waarin de familie evident belang heeft bij kennisname van de betrokken gegevens, de adviesgever allereerst een beroep doet op het gevoel van verantwoordelijkheid van de adviesvrager ten opzichte van zijn verwanten. De adviesgever heeft dan al afgewogen dat de informatie zo belangrijk is, dat een inbreuk op de privacy van de familie gerechtvaardigd is. De eerst aangewezen om de familie te informeren is de adviesvrager zelf. Hij kan aan de adviesgever vragen dit in zijn plaats te doen. De laatste zal aan zo'n verzoek gevolg moeten geven. Als de adviesvrager passief blijft, moet de adviesgever het initiatief nemen door de adviesvrager om toestemming te vragen om de familie te mogen informeren. Die toestemming is nodig vanwege het recht op geheimhouding van de adviesvrager; bij het informeren van verwanten zal immers ook informatie over hem worden prijsgegeven.

.....

#### Conflict van plichten

Soms zal de adviesvrager toestemming weigeren, bijvoorbeeld omdat hij niet wil dat zijn verwanten te weten komen dat hij een erfelijke afwijking heeft of omdat hij geen contact heeft met zijn verwanten (Gev87). Vaak zal de adviesgever de adviesvrager alsnog kunnen motiveren tot het verlenen van toestemming, maar soms blijft de laatste bij zijn weigering. In zo'n geval staat de adviesgever voor een dilemma, hij bevindt zich - zoals gezegd - in een conflict van plichten. Zijn

.....

beroepsgeheim verplicht hem te zwijgen, terwijl hij zich anderzijds moreel gedwongen voelt om leed te voorkomen en dus te spreken. Een juridische plicht tot spreken is er niet. Integendeel, doorbreking van het beroepsgeheim kan tot aansprakelijkheid leiden. Toch kan er in uitzonderlijke gevallen, zoals hier bedoeld, juridisch sprake zijn van de mogelijkheid om datgene te doen waartoe men eigenlijk niet bevoegd is, namelijk te spreken. Doorbreking van het beroepsgeheim kan dan door de omstandigheden gerechtvaardigd worden.

Gezien de grote waarde van het beroepsgeheim staat de adviesgever voor een moeilijke beslissing en bevindt hij zich in een kwetsbare positie. De uitspraken van de Nederlandse rechter over schendingen van het beroepsgeheim worden de laatste tijd strikter. Hoewel de eigen belangenafweging per geval de doorslag moet geven, kan wel een richting worden aangegeven. Voor een beslissing van de adviesgever om *zijn* beroepsgeheim te doorbreken gelden namelijk de volgende voorwaarden:

- Alles is in het werk gesteld om toestemming van de betrokkene te verkrijgen.
- De adviesgever moet in gewetensnood verkeren door handhaving van de zwijgplicht.
- Er is geen andere weg om het probleem op te lossen dan doorbreking van het geheim.
- Het niet-doorbreken van het geheim brengt waarschijnlijk ernstige schade toe en ernstig leed;
- Het moet vrijwel zeker zijn dat de familie de informatie zal gebruiken, zodat de schade wordt voorkomen of beperkt.
- Er wordt niet meer informatie verstrekt dan strikt nodig voor voorkoming van schade en leed.
- De privacy wordt zo min mogelijk aangetast.

De adviesgever die in een conflict van plichten de keuze maakt om zijn beroepsgeheim te doorbreken, zal zich voor de (tucht)rechter moeten kunnen verantwoorden. De rechter zal beoordelen of de adviesgever in redelijkheid tot zijn besluit is gekomen.

.....

.....

Mogelijkheden ter vermindering van het conflict van plichten

Tegen de achtergrond van de toenemende vraag naar erfelijkheidsonderzoek zijn verschillende suggesties gedaan om het conflict van plichten te vermijden (Gev87, Le88).

Een eerder advies van de Gezondheidsraad (GR80) gaf in overweging een oplossing te zoeken in een wettelijke regeling. Hierin zouden de hierboven genoemde voorwaarden waaronder de adviesgever zijn beroepsgeheim zou mogen doorbreken, moeten worden opgenomen.

De commissie wijst een wettelijke regeling echter af. Conflicten van plichten zijn niet in wettelijke regels te vangen, formalisering brengt het gevaar mee dat de uitzondering tot regel wordt, en een wettelijke regeling is bovendien niet nodig, omdat: de arts zich in voorkomende gevallen bij de rechter op een conflict van plichten kan beroepen.

Ook is de oplossing voor het dilemma wel gezocht in voorkoming van het conflict. De adviesvrager zou in dat geval slechts 'recht' hebben op erfelijkheidsonderzoek als hij van tevoren erin heeft toegestemd, dat zijn verwanten zo nodig over bepaalde bevindingen worden ingelicht. Dit voorstel wijst de commissie van de hand. In de eerste plaats wordt hulpverlening op die manier afhankelijk gemaakt van de bereidheid van de adviesvrager om anderen te helpen. Bovendien kan een adviesvrager een eerder gegeven toestemming intrekken, waardoor de adviesgever alsnog met een conflict van plichten wordt geconfronteerd. Tenslotte zou een dergelijk beleid sommige potentiële adviesvragers afschrikken. Dat werkt 'contraproductief': de adviesgever zou uiteindelijk niet meer, maar minder mensen kunnen helpen.

Een derde suggestie om de adviesgever het conflict van plichten te besparen is het voorstel om bij erfelijkheidsonderzoek niet vast te houden aan de klassieke geheimhoudingsregels. Omdat erfelijke informatie niet alleen iets zegt over

de individuele adviesvrager, zouden de betrokken gegevens als familiebezit moeten worden gezien. Voor de praktijk van de erfelijkheidsadviesering zou dit betekenen, dat familieleden via de adviesgever onbelemmerd kunnen beschikken over de aanwezige informatie. In deze benadering wordt het individu net recht ontnomen om de vrije doorstroming van erfelijke gegevens binnen de familie te blokkeren.

De commissie acht ook deze 'oplossing' ongewenst. In feite zou iedereen worden verplicht inbreuken te dulden op zijn medisch geheim ten behoeve van derden. Dat die derden verwanten zijn, is geen excuus. Erfelijke gegevens kunnen juist in familiekring heel gevoelig zijn. Verder zou bij opheffing van het beroepsgeheim voor erfelijke informatie ook de vertrouwelijkheid van andere medische gegevens binnen de familie op de tocht kunnen komen te staan. Voorts bestaat het gevaar dat de informatie buiten de familiekring terechtkomt. Deze overwegingen kunnen bovendien een barriere opwerpen voor het vragen van erfelijkheidsonderzoek.

De commissie constateert dat het besproken dilemma inherent is aan de veelomvattende taak van de adviesgever. Terughoudendheid bij het informeren van verwanten is op zijn plaats als adviesvragers weigeren hun familieleden te informeren.

Voorkomen moet worden dat adviesgevers uit vrees voor aansprakelijkheid het zekere voor het onzekere gaan nemen en ook overgaan tot het informeren van verwanten als het belang bij die informatie omstreden is. Een goede voorlichting van de adviesvrager over het belang van familieleden kan er toe bijdragen dat het aantal conflictsituaties beperkt blijft.

.....

#### ~~4.2.3 Privacybescherming bij registratie van erfelijke gegevens~~ i ev a

Ieder individu heeft recht op bescherming van zijn privacy. Het vastleggen, bewaren en gebruiken van persoonsgegevens brengt het risico mee van aantasting van dat recht (GR78, Be88, Ge88a, Ro88, WRR88). Die aantasting is gelegen in de kans dat gegevens verder bekend raken dan de betrokkene

toestaat, en in de kans dat gegevens gebruikt worden voor een ander doel dan waarvoor zij verzameld zijn. Dit speelt bij iedere verzameling van persoonsgegevens, maar bij erfelijke informatie des te sterker. De bewaartermijn van de betrokken gegevens is namelijk noodzakelijkerwijs lang en de behoefte aan gebruik van de gegevens voor wetenschappelijk onderzoek is groot. Daar komt bij dat derden (buiten de gezondheidszorg) geïnteresseerd kunnen zijn in erfelijke informatie. De commissie vindt dat bij het opzetten en beheren van genetische registraties de privacy van de betrokken personen optimaal moet worden beschermd.

Gegevens uit erfelijkheidsonderzoek worden vastgelegd en bewaard in gegevensverzamelingen van verschillende aard en omvang. De individuele beroepsbeoefenaar bewaart gegevens over zijn patiënten, elk klinisch-genetisch centrum houdt een lokale registratie bij en er zijn regionale registraties. Daarnaast overweegt men een landelijke registratie op te zetten.

Ook het gebruik van de gegevens varieert. Ze zijn nodig voor beantwoording van individuele adviesvragen, maar worden ook aangewend in wetenschappelijk onderzoek of voor analyses ten behoeve van onder andere beleidsdoeleinden. Deze vormen van gebruik liggen binnen de sfeer van de gezondheidszorg. Een goede privacybescherming vereist naar de mening van de commissie, dat gegevens die ten behoeve van de individuele hulpverlening zijn verzameld, niet zonder toestemming van de betrokkene(n) voor de andere doelen gebruikt kunnen worden. Ook vindt de commissie dat de hier bedoelde gegevens niet zonder toestemming voor doeleinden buiten de gezondheidszorg gebruikt mogen worden.

Voor zover erfelijke gegevens bewaard worden in medische dossiers onder de hoede van een adviesgever is de privacybescherming voor een belangrijk deel gewaarborgd door middel van het beroepsgeheim. Daarnaast zal de komende Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst regels stellen met betrekking tot medische dossiers. Voor zover verzamelingen van dossiers systematisch toegankelijk zijn, zullen zij ook onder de Wet persoonsregistraties vallen.

.....

Als erfelijke gegevens door adviesgevers worden opgeslagen in een gezamenlijke lokale, regionale of landelijke registratie, is het beroepsgeheim niet meer toereikend voor een goede privacybescherming en zijn extra waarborgen nodig. Deze registraties zullen in elk geval moeten voldoen aan de eisen die de Wet persoonsregistraties stelt.

.....

Het voorstel van Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (1987)

Deze wet zal van toepassing zijn op medische gegevens die vastgelegd zijn in het kader van de individuele hulpverlening. De artikelen 1653i tot en met 1653m regelen de vastlegging, bewaring en verstrekking van medische gegevens door de hulpverlener. De hulpverlener is verplicht om, voor zover van belang voor de behandeling, aantekening te houden van patiëntgegevens en deze ten minste tien jaar te bewaren. Na afloop van die termijn, of eerder op verzoek van de patient, worden de gegevens vernietigd, behalve voor zover zwaarwegende belangen van de patiënt, de hulpverlener, een derde of de volksgezondheid bewaring noodzakelijk maken, of indien daarover tussen patiënt en hulpverlener overeenstemming bestaat. De hulpverlener verstrekt de patiënt desgevraagd inzage in en afschriften van de over hem opgenomen gegevens, behalve als dit de persoonlijke levenssfeer van een derde zou schaden.

De hulpverlener mag geen gegevens aan een derde geven zonder toestemming van de patient, tenzij een wettelijk voorschrift daartoe verplicht. Hij mag dat ook niet doen als de persoonlijke levenssfeer van de betrokken derde door de inlichtingen zou worden geschaad.

De toestemming van de patient is niet vereist voor het desgevraagd aan derden doorgeven van gegevens ten behoeve van wetenschappelijk of statistisch onderzoek op het gebied van de volksgezondheid, alleen als voldaan is aan alle volgende voorwaarden:

- het vragen van de toestemming is redelijkerwijs niet mogelijk;
- het onderzoek dient een algemeen belang;

- .....
- het onderzoek kan niet zonder de desbetreffende gegevens worden uitgevoerd;
  - de persoonlijke levenssfeer van de patient wordt daardoor niet onevenredig geschaad.
- .....

#### Registraties van erfelijke gegevens in Nederland

Naast de dossiers in het kader van de individuele hulpverlening zijn er op dit moment minstens drie soorten registraties van erfelijke gegevens: de lokale gegevensbestanden van de klinisch-genetische centra, het bestand van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, en het bestand van Eurocat. Daarnaast zijn er nog enkele medische registraties die slechts voor een deel het terrein van de genetica betreffen.

Het meest omvangrijke systeem is dat van de klinisch-genetische centra. Zoals gezegd, heeft ieder centrum een lokale registratie. Primair doel is het gebruik van de gegevens voor de individuele hulpverlening, secundair het gebruik voor wetenschappelijk onderzoek, tertiair het gebruik ten behoeve van beleid. Voor dit laatste doel worden geen persoonsgegevens gebruikt.

Naast deze lokale registraties wordt het opzetten van een landelijke registratie overwogen, waarin een zeer beperkt deel van de gegevens uit de afzonderlijke centra opgenomen wordt. Dit centrale systeem zou bestaan uit twee landelijke lijsten. De eerste is een lijst van onderzochte personen waarop is aangegeven in welk centrum het onderzoek is gedaan en wat het inhoud (bijvoorbeeld chromosoomonderzoek, erfelijkheidsvoorlichting). De tweede is een lijst van de in de verschillende centra gestelde diagnoses, ontkoppeld van de persoonsgegevens. Over nut en wenselijkheid van deze landelijke lijsten voeren momenteel de klinisch-genetici binnen hun beroepsgroep overleg. De commissie zal later in dit advies kanttekeningen plaatsen bij het idee van landelijke lijsten.

De Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren heeft een registratiesysteem waarin persoonsgegevens worden vastgelegd

en bewaard die verkregen zijn bij onderzoek van de geregistreerde personen door hun behandelend arts. Het doel van dit systeem is de activiteiten van de betrokken artsen te coördineren en te steunen, en ook om wetenschappelijk onderzoek mogelijk te maken.

Een andere registratie is die van Eurocat, een Europees samenwerkingsproject voor vastlegging van gegevens over aangeboren afwijkingen en geboorten van meerlingen. Dit registratiesysteem, dat anonieme maar tot de persoon herleidbare gegevens bevat, bestrijkt de provincies Groningen en Drenthe en wordt uitgebreid met een nieuwe proefregio (zuid-west Nederland). Het Eurocatsysteem is uitsluitend aangelegd ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek en statistiek. Het doel is inzicht te krijgen in omvang en aard van de betrokken afwijkingen.

Een Landelijke Neonatale Registratie is in voorbereiding; in 1986 is hiermee reeds proefgedraaid. Het systeem zal gegevens bevatten van babies die zijn opgenomen op een afdeling kindergeneeskunde binnen 28 weken na de geboorte. Het gaat daarbij om gegevens over de in het geding zijnde ziekte (morbiditeit); dat kan ook een erfelijke aandoening zijn. De gegevens zijn anoniem, maar wel herleidbaar tot de persoon.

De verloskundigen in ons land registreren alle bevallingen vanaf een zwangerschapsduur van zestien weken; ook vindt registratie plaats van alle bevallingen in het ziekenhuis onder hoede van een vrouwenarts. Daarbij legt men gegevens tot en met de eerste levensdag van het kind vast. Hieronder valt ook informatie over erfelijke afwijkingen. De gegevens zijn anoniem, maar wel tot de persoon herleidbaar.

Ook in het kader van kunstmatige voortplanting worden erfelijke gegevens geregistreerd. Het Advies Kunstmatige voortplanting van de Gezondheidsraad (GR86) zegt hierover:



'Genetische gegevens en een aantal algemene kenmerken van de donor zouden, apart terug sleutelbaar van de persoonsidentificerende gegevens, onder code moeten worden geregistreerd. Deze behoren opvraagbaar te zijn voor de ontvangende ouders of het kind. Specifieke kenmerken van de donor moeten niet worden geregistreerd.'

De hierboven beschreven registratiesystemen liggen op het terrein van de gezondheidszorg. Ook daarbuiten kunnen erfelijke gegevens verzameld en vastgelegd worden, bijvoorbeeld in dossiers en (andere) bestanden van maatschappijen voor levens-, arbeidsongeschiktheids-, ongevallen- of ziektekostenverzekeringen.

Voor registratie van erfelijke gegevens zijn diverse privacyreglementen ontwikkeld. Zo bestaat er sinds 1983 een door het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur goedgekeurd reglement voor de klinisch-genetische centra (KGC83). Bij de totstandkoming daarvan waren ouder- en patiëntenverenigingen betrokken.

.....

#### Wet persoonsregistraties

De Wet persoonsregistraties is op 27 december 1988 door de Eerste Kamer aanvaard en is op 1 juli 1989 grotendeels in werking getreden. De wet bevat onder meer een aantal normen waaraan persoonsregistraties moeten voldoen en een regeling van de rechten van de mensen van wie gegevens zijn opgenomen. Voor opname van gevoelige gegevens stelt de wet nadere wettelijke regels in het vooruitzicht. Registraties van erfelijke persoonsgegevens binnen de gezondheidszorg zullen naar verwachting onder het zwaardere regime van de wet vallen en daarom zullen de houders daarvan verplicht zijn tot het opstellen van reglementen. Deze registraties mogen slechts worden aangelegd als dit nodig is voor een goede vervulling van de taak van de houder. Zij mogen alleen gegevens bevatten die rechtmatig verkregen zijn.

De houder van de registratie is verplicht om iemand over wie gegevens voor de eerste keer worden opgenomen, hiervan op de hoogte te stellen, tenzij de betrokkene weet of re-

delijkerwijs kan weten dat registratie plaatsvindt. De informatieplicht geldt niet als gewichtige belangen van anderen dan de houder van de registratie zich daartegen verzetten (zie later).

Wat de bewaartermijn betreft kent de wet slechts een beperking in algemene zin. De registratie mag alleen gegevens bevatten die voor het doel van de registratie noodzakelijk zijn. Vervalt dit doel of zijn de gegevens niet meer essentieel, dan moet de registratie worden opgeheven en moeten de gegevens worden vernietigd.

De opgenomen gegevens mogen alleen worden gebruikt voor doeleinden van de registratie. Verstrekking van gegevens aan derden (buiten de organisatie van de houder) is toegestaan voor zover passend binnen het doel van de registratie. Zo niet, dan is verstrekking pas mogelijk op grond van een wettelijk voorschrift of als de persoon om wiens gegevens het gaat, toestemming heeft verleend. Ook kunnen ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek of statistiek, of op grond van een dringende en gewichtige reden, desgevraagd persoonsgegevens aan een derde worden gegeven, mits de persoonlijke levenssfeer van de geregistreerde persoon niet onevenredig wordt geschaad. Verder kunnen desgevraagd gegevens worden verstrekt aan personen of instanties met een publiekrechtelijke taak, als zij die informatie nodig hebben voor de uitvoering van deze taak. Ook in dit geval mag de persoonlijke levenssfeer van de geregistreerde niet onevenredig wordt geschaad. Het doorgeven van gegevens aan derden is echter niet toegestaan als de houder van de registratie uit hoofde van ambt of beroep geheimhouding is opgelegd.

Iedere geregistreerde krijgt op verzoek binnen een maand een volledig overzicht van de over hem opgenomen gegevens, met inlichtingen over de herkomst. De houder kan weigeren aan een inzageverzoek te voldoen met een beroep op "gewichtige belangen van anderen dan de verzoeker, de houder daaronder begrepen". De geregistreerde kan de houder vragen onjuiste gegevens te verbeteren, onvolledige gegevens aan te

vullen of rtiert relevante gegevens te verwijderen.

.....

#### Privacy en registratie van erfelijke gegevens

In het voorgaande heeft de commissie de belangrijkste registraties van erfelijke gegevens beschreven en de relevante wettelijke bepalingen samengevat. Zij gaat ervan uit dat het in een bestand vastleggen van persoonsgegevens altijd een risico meebrengt van onjuist gebruik van die gegevens. Zij meent dan ook dat registratie van genetische gegevens beperkt moet blijven tot wat voor het doel daarvan strikt noodzakelijk is. De geregistreeerde personen moeten een zo groot mogelijke zeggenschap hebben over wat er met nun gegevens gebeurt.

Het geheel van bepalingen en overwegingen overziende, staat de commissie terughoudend tegenover het opzetten van een landelijke lijst van onderzochte personen, zoals momenteel wordt overwogen. Doel van die lijst is voorkoming van dubblures en de mogelijkheid inlichtingen snel en gericht te kunnen opvragen. De commissie meent dat het belang van een landelijke registratie van persoonsgegevens zorgvuldig moet worden afgewogen tegen de privacybedreiging die daarvan uitgaat. Ook al bevat de landelijke lijst geen inhoudelijke erfelijke gegevens, het feit dat een persoon op de lijst is vermeld, leidt reeds tot informatie die de privacy kan bedreigen. Het bestaansrecht van zo'n lijst staat voor de commissie niet bij voorbaat vast. Op grond van de Wet persoonsregistraties zal de lijst naar verwachting moeten voldoen aan het criterium van artikel 18.1 dat luidt: "de persoonsregistratie wordt slechts aangelegd indien dit noodzakelijk is voor een goede vervulling van de taak van de houder."

.....

#### De rechten van de geregistreeerden

De commissie heeft overwogen of ruimere rechten voor geregistreeerde adviesvragers wenselijk zijn. Zij onderschrijft dat "centrale registratie op naam (...) alleen als ethisch verantwoord (kan) worden aanvaard, indien betrokkenen daarvoor toestemming geven ...", zoals geformuleerd in een eerder Ge-

zondheidsraadadvies (GR80). Dit algemene standpunt is al in wetgeving vastgelegd, maar de commissie meent dat enige kanttekeningen gewenst zijn. Zij ziet een verschil tussen het bewaren van gegevens in een dossier in het kader van individuele hulpverlening en het opslaan van tot de persoon herleidbare gegevens in een registratiesysteem. Hoewel in dit laatste doorgaans veel minder informatie wordt vastgelegd dan in medische dossiers, vindt de commissie dat voor opslag van persoonsgegevens in een registratiesysteem toestemming van de betrokkene nodig is, omdat anders de privacy wordt aangetast. Dit vereiste van toestemming begint in de ogen van de commissie te gelden zodra sprake is van een registratiesysteem, ongeacht of het gaat om een lokaal, regionaal of centraal (landelijk) bestand. De eis is ingegeven door de gedachte dat systematische registratie een steeds grotere bereikbaarheid en beschikbaarheid van de gegevens met zich meebrengt. De eerder besproken landelijke lijst heeft dit zelfs expliciet als doelstelling. In de visie van de commissie moet aan de adviesvrager steeds toestemming worden gevraagd voor registratie buiten het strikte behandelingskader van informatie over zijn persoon. Dit vloeit overigens ook voort uit de eis van de Wet persoonsregistraties dat de gegevens rechtmatig verkregen moeten zijn: er is sprake van een gegevensverstrekking aan derden waarvoor toestemming vereist is.

Ook komt volgens de commissie de geregistreerde het recht toe zijn in een registratie opgenomen gegevens te laten vernietigen of te laten anonimiseren. Ook al kan opslag van erfelijke gegevens van groot belang zijn voor anderen dan de adviesvrager, zoals de familie, dan nog moet er naar de mening van de commissie ruimte zijn voor een vernietigingsrecht. De Wet persoonsregistraties voorziet hierin niet, maar niets weerhoudt de houders van registraties om over te gaan tot 'zelfregulering'. Een vernietigingsrecht zou kunnen worden vastgelegd in de reglementen (zoals dat van de klinisch-genetische centra), zoals hier en daar al is gebeurd.

Voor de uitoefening van deze rechten is vereist, dat

de patient tevoren weet dat zijn gegevens worden opgenomen in een registratie met een ruimere doelstelling dan van het medisch dossier. De houders van registraties van erfelijke gegevens zijn verantwoordelijk voor die kennisgeving en voor het verkrijgen van de toestemming van de betrokkene.

Over het recht van de geregistreeerde op inzage in 'zijn' gegevens merkt de commissie nog het volgende op. Is er bij het voorlichten van de patient nog enige ruimte voor de adviesgever om de informatie niet meteen volledig te geven, bij een verzoek om inzage is die ruimte er niet. De geregistreeerde heeft recht op rechtstreekse inzage in alle over hem vastgelegde gegevens, voor zover de privacy van een derde daardoor niet wordt geschaad. Dit betekent dat informatie over derden van het inzagerecht uitgezonderd is. Registraties van erfelijke gegevens zullen dikwijls informatie over derden bevatten. Het verdient daarom aanbeveling deze zo in te richten, dat aan het inzagerecht zoveel mogelijk tegemoet gekomen kan worden. Ook dient verbetering van onjuiste gegevens, aanvulling met ontbrekende gegevens en verwijdering van overtollige gegevens op verzoek van de geregistreeerde plaats te vinden. Ook hierin voorziet het reglement van de klinisch-genetische registratie. Overigens worden veel mogelijke vragen om inzage voorkomen, doordat de klinisch-genetische centra doorgaans de adviesvragers een schriftelijke samenvatting geven van de onderzoeksgegevens.

.....

#### Rechten van geregistreeerde familieleden

En dan de vraag, in hoeverre de genoemde rechten (op mededeling van voorgenomen opname, weigering van opname, vernietiging en anonimisering, inzage en verbetering) ook toekomen aan geregistreeerde familieleden. De Wet persoonsregistraties spreekt in dit verband over "een ieder over wie persoonsgegevens in de registratie zijn opgenomen". Het criterium is de herleidbaarheid tot de persoon. Dus niet de hoedanigheid van de geregistreeerde (adviesvrager of familielid) is relevant, maar de herleidbaarheid van diens gegevens. De genoemde rechten komen volgens de wet ook toe aan geregistreeerde fami-

lieleden over wie persoonsgegevens in herleidbare vorm in een registratie van erfelijke gegevens worden opgeslagen. Is herleiding tot de persoon niet mogelijk, dan kunnen familieleden aan opname van gegevens geen rechten ontleen. Een gegeven in de vorm van een aanduiding ('grootmoeder van vaders zijde') is in beginsel herleidbaar. Dit betekent bijvoorbeeld dat net familielid in dat geval rechtstreeks van de houder van de registratie bericht van eerste opname hoort te ontvangen, tenzij een van de uitzonderingen van artikel 28 van de Wet persoonsregistraties van toepassing is.

In de praktijk zijn er tot nu toe weinig problemen. In het algemeen wordt aan iedereen over wie persoonsgegevens in een klinisch-genetisch registratiesysteem worden opgeslagen, hiervoor toestemming gevraagd. Informatie over familieleden die vermeld is in het medisch dossier (bijvoorbeeld verkregen uit de familie-anamnese) wordt niet in de registratie opgenomen. Niettemin beveelt de commissie aan om in de Algemene Maatregel van Bestuur (op grond van artikel 7 van de Wet persoonsregistraties) een zodanige regeling van de opname van medische gegevens te treffen, dat daarmee mogelijke problemen rond de rechten van geregistreerde verwanten worden ondervangen.

.....

Het gebruik van erfelijke gegevens

De commissie onderscheidde eerder drie soorten gebruik van erfelijke gegevens: respectievelijk binnen de individuele hulpverlening; in het kader van wetenschappelijk onderzoek en statistiek; en analyses ten behoeve van beleidsdoeleinden. Wat het gebruik binnen de individuele hulpverlening betreft, kan nog dit worden gezegd. Het gebruik van persoonsgegevens hoort in het algemeen strikt verband te houden met het doel waarvoor zij zijn verzameld en vastgelegd. Sprekend over geheimhouding gaf de commissie al aan dat voor gebruik van erfelijke gegevens voor de advisering van verwanten steeds toestemming van de adviesvrager vereist is. Het is de vraag of die toestemming mag worden afgeleid uit de toestemming van de betrokkene tot opname van gegevens over hem in de registratie. Het privacy-

reglement voor de klinisch-genetische registraties kent onder meer als doelstelling het inlichten, adviseren en behandelen van verwanten. Men zou dus kunnen stellen dat de adviesvrager op de hoogte kan zijn van de mogelijkheid dat zijn gegevens ook voor de hulpverlening aan verwanten gebruikt worden. Door af te zien van zijn recht op weigering van opname van zijn gegevens geeft de adviesvrager daarmee impliciet toestemming voor het hier bedoelde gebruik van de informatie, zo zou men kunnen redeneren.

De commissie meent echter dat deze redenering onvoldoende recht doet aan de persoonlijke levenssfeer van de geregistreerde. Zij stemt in met het vooraf (bij opname; van de gegevens in de registratie) vragen van toestemming voor gebruik van de gegevens binnen het centrum ten behoeve van hulpverlening aan familieleden, maar zij vindt dat deze machtiging dan wel gericht moet worden gevraagd en schriftelijk moet worden afgegeven.

Het tweede soort gebruik betreft wetenschappelijk onderzoek. Omdat gebruik van erfelijke gegevens beperkt moet zijn tot het doel waarvoor zij zijn verzameld, mogen gegevens die zijn vastgelegd voor individuele hulpverlening, niet voor wetenschappelijk onderzoek worden aangewend zonder toestemming van de betrokkene. De commissie meent dat slechts in zeer bijzondere omstandigheden van dit beginsel afgeweken mag worden. Zoals gezegd, is volgens het voorstel van Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (1987) afwijking alleen toelaatbaar als aan vier voorwaarden is voldaan. De commissie vindt deze voorwaarden erg ruim geformuleerd; zeker wat betreft erfelijke gegevens is een restrictieve interpretatie nodig.

Als een registratie een meerledige doelstelling heeft (bijvoorbeeld beschikbaarheid van gegevens niet alleen voor individuele hulpverlening maar ook voor wetenschappelijk onderzoek), dan moet voor beide doelstellingen toestemming gevraagd worden. De commissie stemt in met het vooraf vragen van toestemming voor gebruik van de gegevens voor meerdere, met name genoemde en dus bij de betrokkene bekende doelstellingen, maar zij acht een expliciete en zo gericht mogelijke machti-

ging gewenst. Met onderzoeksdoel zal niet altijd tevoren aangegeven kunnen worden, maar steeds zal het gaan om wetenschappelijk onderzoek gericht op een geneeskundig doel.

Tenslotte iets over het derde soort gebruik van erfelijke gegevens, namelijk in analyses voor beleidsdoeleinden. De commissie plaatst een kanttekening bij de opvatting dat gebruik van niet-herleidbare erfelijke gegevens voor beleidsdoeleinden zonder meer is toegestaan. Geaggregeerde anonieme gegevens kunnen gevolgen hebben voor (groepen van) geregistreerden. Zo zouden bepaalde statistische gegevens over de kosten van de zwakzinnigenzorg kunnen terugslaan op families waarin zwakzinnigheid voorkomt. Voorts is de kwestie van de niet-herleidbaarheid ook technisch omstreden: als een deskundige beschikt over informatie over een gering aantal kenmerken is herleiding van anonieme gegevens tot individuele personen vrijwel altijd mogelijk, aldus het advies van de Sociale Verzekeringsraad (SVR87) over het voorstel van Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst 1987. Ook al laat de Wet persoonsregistraties het opslaan en gebruiken van niet-herleidbare gegevens vrij, er kan in de toekomst - door toenemende mogelijkheden op het gebied van gegevensverwerking - behoefte ontstaan aan bescherming tegen ongecontroleerd gebruik van eens afgestane gegevens voor beleidsbeslissingen.

De commissie vindt extra waakzaamheid geboden wat betreft gebruik van erfelijke gegevens buiten de gezondheidszorg. Er is een toenemende druk om deze gegevens beschikbaar te stellen voor gebruiksdoelen buiten de gezondheidszorg. Erfelijke gegevens kunnen worden gevraagd voor de beoordeling van individuele financiële aanspraken, voor toetreding tot arbeid en tot verzekeringen. De privacybescherming in het kader van registraties van erfelijke gegevens dient dergelijk gebruik uit te sluiten. De Wet persoonsregistraties biedt hiertoe een mogelijkheid: verstrekking van gegevens aan derden moet achterwege blijven als de gevraagde gegevens onder het beroepsgeheim vallen. Toestemming van de geregistreerde kan



dit verbod niet zonder meer opheffen. Toch is dit geen afdoende 'oplossing'. Iemand die weet dat over hem gegevens uit erfelijkheidsonderzoek zijn vastgelegd, zal dit desgevraagd moeten erkennen.

De commissie bespreekt het gebruik van erfelijke gegevens buiten de gezondheidszorg in paragraaf 4.4.

Samengevat: de commissie meent dat het gebruik van erfelijke gegevens beperkt dient te blijven tot de doelstelling waarvoor zij zijn vastgelegd. De privacyreglementen voor de betrokken registratiesystemen moeten voldoende waarborgen bevatten voor de naleving van dit beginsel. De doelstelling van een registratie moet duidelijk zijn voor de geregistreeerden; dit maakt toezicht op het gebruik van de opgeslagen gegevens eenvoudiger.

.....

#### Bewaartermijn

De reglementen van registraties van erfelijke gegevens zullen ook een regeling van de bewaartermijn moeten bevatten. Deze zal vanwege het doel van de betrokken registraties langer zijn dan in de gezondheidszorg gebruikelijk is. Het voorstel van Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (1987) kent een algemene bewaartermijn van tien jaar. Voor genetische dossiers en registraties is een termijn van tien of zelfs dertig jaar veel te kort. De gegevens moeten namelijk over meerdere generaties bewaard worden wil registratie zinvol zijn. Zeker nu families steeds kleiner worden, neemt het belang van een lange bewaartermijn alleen maar toe. Bovendien vragen veel adviesvragende ouders nu reeds om hun gegevens vooral te bewaren ten behoeve van hun kinderen.

Een onderscheid in bewaartermijnen naar soorten van gegevens biedt geen praktisch uitvoerbare oplossing. Lange bewaartermijnen staan op gespannen voet met de privacybescherming van de betrokkenen, maar er is hier geen keus. De houders van registraties van erfelijke gegevens hebben een dubbele taak: bescherming van de persoonlijke levenssfeer en het vaak gedurende verscheidene generaties bewaren van gegevens voor

advisering aan familieleden. Dit laatste houdt ook in, dat gegevens na het overlijden van een persoon bewaard zullen worden als kan worden aangenomen dat deze hiertegen geen bezwaar zou hebben gemaakt.

.....

    Toezicht op registraties van erfelijke gegevens

Ook wat betreft het toezicht op de naleving van privacyreglementen beschouwt de commissie de (komende) wettelijke regelingen als een minimum. Zij bepleit om commissies van toezicht in te stellen. Het gevoelige karakter van erfelijke gegevens en de toenemende druk op het gebruik ervan maken zelfregulering (onder de betrokken instellingen) op dit terrein wenselijk. Het reglement voor de registratie binnen de klinisch-genetische centra voorziet reeds in toezicht.

.....

    Zelfregulering

De commissie gaf al bij herhaling aan, dat voor de bescherming van de privacy aanvullende maatregelen en waarborgen wenselijk zijn. Misschien zijn die maatregelen deels te realiseren via de in voorbereiding zijnde Algemene Maatregel van Bestuur (AMvB) ex artikel 7 van de Wet persoonsregistraties. Daarin worden regels gesteld voor het opnemen van gevoelige gegevens in een persoonsregistratie. Medische - en dus ook erfelijke - gegevens worden als gevoelig beschouwd. Maar met zo'n AMvB is nog niet voorzien in alle aanvullende waarborgen voor de rechten van geregistreerden die door de commissie zijn bepleit. Zij meent dat zelfregulering door de houders van registraties van erfelijke gegevens in beginsel goede mogelijkheden biedt voor een optimale bescherming van de privacy. Extra wetgeving voor privacybescherming van erfelijke gegevens buiten de wetgeving die is voorzien in de Wet persoonsregistraties zelf, zoals bepleit in de Eerste Kamer (EK88), acht de commissie voorlopig niet nodig. Als in de naaste toekomst mocht blijken dat de zelfregulering onvoldoende waarborgen biedt (onderzoek hiernaar is van belang), kan alsnog worden overgegaan tot een bijzondere wettelijke regeling.

De commissie acht een nauwe betrokkenheid van patiën-

tenorganisaties gewenst bij de totstandkoming en de reglementering van registraties van erfelijke gegevens en bij het toezicht daarop. Hiervan was reeds in 1983 sprake bij de totstandkoming van het privacyreglement voor de klinisch-genetische centra (KGC83). Deze organisaties kunnen ook een belangrijke bijdrage leveren in contacten tussen registratiehouders en geregistreerden aan verwezenlijking van de rechten van adviesvragers.

.....

#### 4.2.4 Opslag en gebruik van lichaamsmateriaal

Afname en analyse van celmateriaal zijn in de gezondheidszorg gebruikelijk. Bij erfelijkheidsonderzoek bestaat in veel gevallen behoefte het verkregen materiaal in te vriezen en op te slaan, met de bedoeling het lange tijd te bewaren (An88, EAM88, Ge89, Kn89). Wat de diagnostiek betreft zijn hiervoor twee redenen. Allereerst berust prenatale diagnostiek van erfelijke ziekten vaak op vergelijking van celmateriaal van de te onderzoeken vrucht met dat van beide ouders (dragers) en van een patient met de desbetreffende ziekte. Om dit celmateriaal op het juiste moment beschikbaar te hebben is opslag noodzakelijk. Een tweede reden is dat relatief veel patiënten met een erfelijke ziekte vroeg overlijden. Opslag van celmateriaal biedt dan achteraf toch de mogelijkheid van nadere diagnostiek als er uit wetenschappelijk onderzoek nieuwe gegevens naar voren komen. Diagnostiek achteraf kan een belangrijke bijdrage leveren aan erfelijkheidsvoorlichting aan de ouders van de overleden patient en andere naaste familieleden.

De noodzaak van opslag van celmateriaal ten behoeve van de (prenatale) diagnostiek heeft destijds geleid tot de financiële steun door de ziektekostenverzekeraars van de centrale celbank in het klinisch-genetisch centrum te Rotterdam. De activiteiten van deze celbank vallen onder artikel 18 van de Wet Ziekenhuisvoorzieningen (WZV). Voor het deel van de celbank dat ten dienste staat van erfelijkheidsdiagnostiek bij een adviesvrager en zijn familie, is het vereist dat het materiaal op naam of althans gemakkelijk herleidbaar, bewaard blijft.

Een andere situatie doet zich voor als het betrokken

instituut het opgeslagen celmateriaal gebruikt of afstaat voor wetenschappelijk onderzoek. Dit onderzoek is meestal gericht op opheldering van de moleculaire basis van de betrokken erfelijke ziekte. Het vergroot ons inzicht in levensprocessen in en buiten de cel en in de wijze waarop verstoringen daarvan kunnen leiden tot ziekte. Ook draagt dit onderzoek bij aan de ontwikkeling van nieuwe en betere methoden voor diagnostiek en soms therapie. Vrijwel altijd gebruikt men hierbij patiëntmateriaal afkomstig van celbanken en laboratoria over de gehele wereld. Voordat men het materiaal gebruikt, wordt de naam van de patiënt verwijderd. De naam is zonder tussenkomst van de oorspronkelijk door de 'donor' benaderde hulpverlener, niet meer te achterhalen. De resultaten van het onderzoek worden gepubliceerd. Op deze wijze staan zij ter beschikking van erfelijkheidsdeskundigen over de gehele wereld voor (verbetering van) erfelijkheidsdiagnostiek en -advisering.

Vergelijkbaar is de gang van zaken rond celmateriaal gekweekt uit tumorweefsel. Ook hier wordt de naam van de patiënt verwijderd en staan de tumorcellijnen ter beschikking van het kankeronderzoek over de gehele wereld. In het wetenschappelijk onderzoek zowel op het gebied van kanker als van de erfelijkheid, vormen deze cellijnen een onmisbare schakel bij de opheldering van de betrokken ziekteprocessen.

Zolang herleidbaarheid van het opgeslagen celmateriaal naar de 'donor' mogelijk is, gaat het om persoonlijk materiaal, dat na analyse gevoelige informatie kan opleveren. Om die reden is zorgvuldigheid geboden bij het verkrijgen, het bewaren en het gebruik van celmateriaal en van daarmee verkregen gegevens. Ten behoeve van de eerder genoemde celbank in Rotterdam (die op grond van haar internationale taak ook de steun heeft van de Europese Gemeenschap) zijn commissies van beheer en toezicht ingesteld. Voor het gebruik van de verkregen gegevens hanteert de celbank een reglement dat rekening houdt met de eisen van de Wet persoonsregistraties.

Deze zelfregulering vindt de commissie een goede zaak, maar de toegenomen mogelijkheden en de daaraan gekoppelde

.....

grootschaligheid van het erfelijkheidsonderzoek maken het nodig, dat er ook algemene waarborgen *zijn* voor opslag en gebruik van celmateriaal. Volgens het huidige recht geldt het volgende:

.....

- Vanwege het recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer en het recht op onaantastbaarheid van het menselijk lichaam is het afnemen van lichaamsstoffen afhankelijk van de vrijwillige, gerichte toestemming van de betrokkene.

.....

- Een donor van een orgaan, bloed of geslachtscellen doet afstand ten behoeve van gebruik bij een ander. Anders is het met de 'donor' van celmateriaal in het kader van erfelijkheidsonderzoek. Hij deponeert materiaal dat gegevens over hem bevat met de bedoeling dat het wordt bewaard; in principe blijft hij de eigenaar. Dit eigendomsrecht strekt zich ook uit over eventueel nieuw materiaal dat hieruit verkregen is. Eigendoms-overdracht van het materiaal aan de celbank is mogelijk, mits dit uitdrukkelijk is overeengekomen.

.....

- Als het materiaal eenmaal is opgeslagen, zijn de regels van informatie, geheim en privacy van toepassing, ongeacht de eigendomsvraag. De 'donor' heeft recht op geheimhouding van de gegevens over het materiaal en recht op de informatie die uit diagnostisch onderzoek naar voren komt, evenals het recht om niet te weten.

.....

- Voor het gebruik van het afgegeven materiaal geldt een zekere parallel met het gebruik van persoonsgegevens. Het hoort te passen binnen het doel waarvoor het materiaal is afgegeven. In het kader van erfelijkheidsonderzoek wordt lichaamsmateriaal momenteel voor drie doeleinden gebruikt: diagnostisch onderzoek ten behoeve van de betrokkene zelf, ten behoeve van verwanten, en tenslotte voor wetenschappelijk onderzoek. Evenals

|  
bij persoonsgegevens is voor gebruik voor een ander  
doel dan waarvoor het materiaal is afgegeven, de toe-  
stemming van de betrokkene vereist.

|  
De commissie meent dat naar een gedragscode moet wor-  
den gestreefd die enerzijds recht doet aan bovenstaande regels  
en anderzijds geen nodeloze barrières opwerpt voor gebruik van  
het materiaal ten behoeve van anderen dan de 'donor', of ten  
behoefte van wetenschappelijk onderzoek. Hiertoe dient men bij  
afname van het materiaal een aantal afspraken te maken en  
schriftelijk vast te leggen. Dit betreft vooral de volgende  
punten:

- de 'donor' geeft aan of hij al dan niet volledig wil  
worden geïnformeerd, ook in de toekomst;
- de 'donor' geeft al dan niet toestemming voor het ge-  
bruik van het materiaal voor advisering aan verwanten,  
ook in de toekomst;
- de 'donor' geeft al dan niet toestemming voor het ge-  
bruik van het materiaal voor wetenschappelijk onder-  
zoek.

|  
Het eerste punt houdt verband met het recht van de  
betrokkene om niet te weten. Het is van belang dat de donor  
bij het geven van het materiaal gewezen wordt op mogelijk bij-  
komende bevindingen en uitkomsten van eventueel later uitge-  
voerde, nieuwe analyses van het aanwezige materiaal. Dit laat-  
ste is onder meer van toepassing bij de opslag van celmate-  
riaal van personen met (mogelijke) erfelijke ziekten of vat-  
baarheden waarvan de aard nog onbekend is, maar die in de toe-  
komst kan worden opgehelderd. In deze gevallen kan het bewaren  
van celmateriaal (ook van overleden patiënten) van vitaal be-  
lang zijn voor ouders of familieleden (inlichten over eventue-  
le risico's en mogelijkheden van preventie).

Het tweede punt spreekt voor zich. Wat betreft het  
derde punt gaat het om fundamenteel of toepassingsgericht  
wetenschappelijk onderzoek (diagnostiek en therapie) op het

|

terrein van de geneeskunde in algemene zin of van erfelijke ziekten in het bijzonder. Dit kan ook wetenschappelijk onderzoek zijn waarbij gegevens herleid moeten kunnen worden naar de 'bron'. Uiteraard moeten plannen voor dergelijk onderzoek worden getoetst door medisch-ethische en wetenschapscommissies.

De commissie is van mening dat met de in de drie punten geformuleerde 'generale' toestemming volstaan kan worden. Dat wil zeggen: een eenmalige algemene machtiging, niet gericht op een specifiek onderzoeksdoel. Wel dient in de machtiging te worden opgenomen, of deze al dan niet betrekking heeft op onderzoek waarvoor herleidbaarheid noodzakelijk is. Geldt die voorwaarde van herleidbaarheid (bijvoorbeeld bij onderzoek op het terrein van zogeheten gen-kartering), dan moet het materiaal anoniem gehanteerd worden, waarbij alleen de door de 'donor' benaderde adviesgever kennis draagt van de bron.

De 'donor' heeft het recht terug te komen op zijn beslissingen. Dus zijn beslissing al dan niet geïnformeerd te willen worden, zijn instemming met gebruik van het materiaal voor advisering aan verwanten, en zijn toestemming voor gebruik voor wetenschappelijk onderzoek voor zover het materiaal herleidbaar is tot zijn persoon. In geval van het laatste, heeft de 'donor' voorts een vernietigingsrecht.

Als het materiaal afkomstig is van een niet levensvatbare overleden foetus, een doodgeboren kind of iemand die niet in staat moet worden geacht zelf te beslissen, is het de moeder of de wettelijke vertegenwoordiger die de beslissingen neemt. Indien de 'donor' is overleden, kan alleen maar worden gehandeld in overeenstemming met de afspraken die gemaakt zijn met de 'donor', tenzij deze iets anders heeft aangegeven.

Behalve voor wetenschappelijk onderzoek kan lichaamsmateriaal ook voor de Industrie bruikbaar zijn. Bij samenwerking tussen wetenschappelijk onderzoekers en Industrie, of via Internationale celbanken, komt materiaal soms ook ter beschikking van het bedrijfsleven. In dat geval is aan het celmateriaal de herleidbaarheid ontnomen. De commissie signaleert hier overigens een mogelijke toekomstige ontwikkeling, name-

lijk dat in wetenschappelijk onderzoek met lichaamsmateriaal (zowel cellen als hieruit verkregen DNA-fragmenten) vindingen worden gedaan die marktwaarde hebben. In de Verenigde Staten ontwikkelt zich jurisprudentie over de vraag of de donor op grond van zijn eigendomsrecht aanspraak kan maken op de revenuen uit dergelijke vindingen (Mo88). De commissie wijst erop dat lichaamsdelen in onze cultuur geen voorwerp zijn van transacties met een tegenprestatie. Wat de afgifte van bloed betreft is in ons land net 'non-commercialiteitsbeginsel' in de wet vastgelegd. Bloed en organen worden in Nederland om niet ter beschikking gesteld. In deze lijn redenerend meent de commissie dat de 'donor', in het uitzonderlijke geval dat er sprake zou zijn van herleidbaarheid van het materiaal, geen aanspraak moet kunnen maken op eventuele revenuen uit vindingen die met behulp van zijn lichaamsmateriaal zijn gedaan.

De rechten van de 'donor' laten zich vertalen in een aantal plichten voor de houder van de celbank. Allereerst zal hij ervoor moeten zorgen dat de toestemming voor afgifte van het materiaal wordt gegeven als 'informed consent' (weloverwogen toestemming na informatie); hij zal dan ook aan de betrokkene de nodige informatie moeten verstrekken over aard en doel van de afname van het materiaal, over de soort gegevens die uit de analyse naar voren kunnen komen, over het voorgenomen gebruik van het materiaal en van de verkregen gegevens. Verder is het nodig dat de houder duidelijk maakt wat het doel van de celbank is, en waarvoor dergelijk materiaal zoal kan worden gebruikt. Op die manier kan de 'donor' gemotiveerd beslissen of hij wel of niet wil toestemmen met het bewaren, analyseren en verder gebruik van het materiaal. De houder zal voorts de 'donor' op de hoogte moeten stellen van diens recht om op zijn beslissingen terug te komen en op zijn recht op vernietiging van het materiaal, en verder van de wijze waarop van dit recht gebruik kan worden gemaakt. Tenslotte moet de houder zorgen voor afdoende beveiliging van het opgeslagen materiaal. De bescherming van de uit analyses verkregen gegevens moet geregeld zijn in het privacyreglement voor de betrokken registratie (zie paragraaf 4.2.3).



In de afgelopen twintig jaar heeft zich, voor zover bekend, in Nederland nog nooit een probleem voorgedaan met in celbanken opgeslagen materiaal. Wegens de te verwachten schaalvergroting in het erfelijkheidsonderzoek is het goed dat bovengenoemde waarborgen nu extra aandacht krijgen. Zij zullen bijdragen aan de bereidheid van personen mee te werken aan erfelijkheidsonderzoek en -adviesing, door lichaamsmateriaal ter beschikking te stellen. Het vrijwillige karakter van het afstaan van materiaal staat hierbij voorop.

Het verdient aanbeveling dat houders van celbanken in eerste instantie door zelfregulering in de noodzakelijke waarborgen voorzien. Het is wenselijk dat zij schriftelijke informatie verstrekken over de doelstelling van de celbank, de voorwaarden waaronder het materiaal gebruikt kan worden voor verschillende doeleinden, de risico's die aan de opslag verbonden zijn, de beveiliging van het materiaal en tenslotte de wijze waarop het contact met de 'donor' plaatsvindt. Uniformiteit in deze zelfregulering is gewenst. De commissie bepleit dat de regels worden opgesteld in overleg met de betrokken belangengroepen van patienten.

Mocht blijken dat zelfregulering onbevredigend werkt, dan kan aan wetgeving worden gedacht.

.....

#### 4.2.5 Epidemiologisch onderzoek

Epidemiologisch onderzoek op het gebied van de erfelijkheid richt zich op het verkrijgen van inzicht in optreden en verspreiding, de oorzaken (etiologie), de mogelijkheden van preventie en interventie (behandeling), en de registratie van aangeboren en erfelijke aandoeningen.

Tot nu toe neemt de epidemiologie nog maar een bescheiden plaats in binnen al het onderzoek op het vlak van de erfelijkheid. De epidemiologische gegevens die voorhanden zijn, betreffen slechts een fractie van het totaal van aangeboren en erfelijke aandoeningen. Daarbij doet zich de moeilijkheid voor dat door de aard van het epidemiologisch onderzoek (meestal onderzoek over lange tijdsperioden) dit vakgebied de snelle vorderingen op het terrein van de genetica niet

kan bijhouden. Door de introductie van een groeiend aantal nieuwe diagnostische methoden leveren vroeger gehanteerde methoden geen bruikbare resultaten meer op.

Als in de komende jaren de informatie over net erfelijkheidsmateriaal van de mens verder in kaart wordt gebracht en er meer inzicht ontstaat in de wisselwerking met bepaalde uitwendige factoren, dan zal dat waarschijnlijk ook onze kennis vergroten van de multifactoriele oorzaken van ziekten als kanker, hart- en vaatziekten en bepaalde neurologische en psychiatrische aandoeningen. Dit kan leiden tot nieuwe mogelijkheden van preventie. Ook op dit vlak kan de epidemiologie een belangrijke bijdrage leveren, zeker wanneer de technieken voor onderzoek van erfelijke aanleg en voor het testen van uitwendige factoren zodanig is vereenvoudigd, dat toepassing op grote schaal mogelijk is.

Op dit moment is de vakgroep Medische Genetica van de Rijksuniversiteit Groningen in Nederland het meest actief op het terrein van de genetische epidemiologie. Hier zijn de Eurocat registratie (zie ook paragraaf 4.2.3) en de registraties voor de spierziekte van Duchenne, de cystische fibrose en (onlangs) de spinale spieratrofieën ondergebracht. Bij de uitbreiding van de Eurocat registratie met een nieuwe proefregio (zie paragraaf 4.2.3) zal onder meer de samenwerking tussen basis-gezondheidsdiensten, epidemiologen en klinisch-genetici verder gestalte krijgen.

Bij het opzetten van genetisch-epidemiologisch onderzoek dient men de rechten van de daaraan deelnemende personen zorgvuldig te bewaken. Dit houdt in de eerste plaats in dat van hen toestemming moet worden verkregen. Deze kunnen zij geven door ondertekening van een machtiging. Daarin moet duidelijk staan aangegeven voor welk doel eventueel afgenomen materiaal en medische gegevens mogen worden gebruikt. Ook moet zijn aangegeven of de deelnemer al dan niet informatie wil hebben over de uitslag van het onderzoek. Hiermee hangt samen in hoeverre de gegevens in het onderzoek herleidbaar zijn tot de persoon. In het onderzoek zelf dienen de gegevens anoniem

te worden gebruikt. Wanneer herleidbaarheid nodig of gewenst is, dient de naam van de deelnemer aan het onderzoek slechts bekend te zijn bij de adviesgever van de betrokkene. Toetsing van het onderzoek door de medisch-ethische commissie van de instelling waarbinnen het onderzoek plaatsvindt, moet verder waarborgen bieden voor zorgvuldig handelen.

.....

4.2.6. Civielrechtelijke aansprakelijkheid van de hulpverlener.  
Beroepsfouten bij erfelijkheidsadvisering en- onderzoek kunnen leiden tot bijvoorbeeld de onvoorziene geboorte van een kind met een (ernstige) erfelijke aandoening. De adviesgever kan verweten worden onjuiste of onvolledige informatie te hebben verschaft, wat geleid heeft tot een verkeerde beslissing van de adviesvrager(s). De vraag is of de adviesgever volgens het Nederlands recht civielrechtelijk aansprakelijk is voor de gevolgen van zijn nalatigheid (Sch86). Hierbij zijn twee soorten acties te onderscheiden: de zogeheten 'wrongful birth' actie, ingesteld door de ouder(s), en de zogeheten 'wrongful life' actie, ingesteld door het gehandicapt geboren kind zelf. Voor beide vorderingen geldt de stelling, dat het kind niet zou zijn geboren als de adviesgever zich behoorlijk van zijn taak gekweten had. Bij de 'wrongful life' actie zijn nog te onderscheiden de actie gericht tegen de adviesgever en de actie gericht tegen de ouder(s). Hieronder bespreekt de commissie eerst de acties gericht tegen de hulpverlener.

In Groot-Brittannië, West-Duitsland en vooral de Verenigde Staten heeft zich inmiddels jurisprudence ontwikkeld over de aansprakelijkheid van de arts wegens de geboorte van een kind met een aangeboren afwijking (Sch86). In onze rechtspraak heeft zich een dergelijke vorm van aansprakelijk stellen nog niet voorgedaan. De oorzaak hiervan is niet gelegen in ons rechtsstelsel: de toewijsbaarheid van beide vorderingen is volgens Nederlands recht niet bij voorbaat uitgesloten, al biedt het voor de 'wrongful life' actie minder aanknopingspunten dan voor de 'wrongful birth' actie.

De grondslag voor de aansprakelijkheid kan liggen in

net contract tussen adviesgever en adviesvrager (net onjuist of onvolledig informeren levert wanprestatie op), of buiten het contract (het onjuist of onvolledig informeren levert een onrechtmatige daad op). Is er sprake van een overeenkomst tussen de adviesgever en de insteller van de actie, dan kan de actie zowel op 'wanprestatie' als op 'onrechtmatige daad' gebaseerd worden. Is er geen overeenkomst, dan kan bij de rechter slechts 'onrechtmatige daad' worden aangevoerd. De kern van de onrechtmatigheid ligt bij 'wrongful birth' in de inbreuk op het zelfbeschikkingsrecht van de patient wat betreft voortplanting. Zo'n inbreuk kan beschouwd worden als een aantasting van de persoon, dat volgens toekomstig recht een wettelijke grond is voor immateriele schadevergoeding. Daarbij is niet doorslaggevend of de patient uitdrukkelijk om erfelijkheidsadvies heeft gevraagd: het uit eigen beweging verschaffen van die informatie die voor de patient van vitaal belang kan zijn, wordt als een rechtsplicht van de hulpverlener beschouwd. Bij een 'wrongful life' actie zal de onrechtmatigheid liggen in het onvoldoende in aanmerking nemen van de redelijkerwijs voorzienbare belangen van het ongebornen of nog niet verwekte kind. Gezien de onbekendheid van deze problematiek in ons land is op dit moment niet te beoordelen of de rechter een zorgvuldigheidsplicht van de hulpverlener ten aanzien van het ongebornen kind aanvaardbaar acht.

De constatering dat het volgens Nederlands recht niet bij voorbaat uitgesloten is dat de adviesgever op grond van beroepsfouten bij erfelijkheidsadvisering en -onderzoek aansprakelijk wordt bevonden, vraagt om bezinning over mogelijke maatschappelijke en rechtspolitieke implicaties. Twee mogelijke effecten verdienen de aandacht: de invloed op de verzekeraarbaarheid van medische beroepsrisico's en de kans op 'wrongful life' vorderingen die niet tegen de adviesgever, maar tegen de ouders gericht zijn.

Wat het eerste betreft kan men stellen dat die verzekeraarbaarheid door geen van beide acties in gevaar zal komen. De kosten van medische voorzieningen worden grotendeels vergoed

op grond van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ), terwijl de kosten van levensonderhoud en voorzieningen in de leef- en werksfeer op grond van de Algemene Arbeidsongeschiktheidswet (AAW) verzekerd zijn. De rechter houdt bij vaststelling van de schadevergoeding rekening met uitkeringen op grond van deze volksverzekeringen. De omvang van de schadevergoeding zal dus beperkt zijn. Dat geldt ook voor vergoeding van immateriele schade: in ons land worden vrij geringe bedragen aan smartegeld toegekend.

Tenslotte de kans op 'wrongful life' acties tegen ouders die hebben nagelaten te voorkomen dat net kind met een afwijking geboren werd. Hoewel de toewijsbaarheid van een vordering tegen de ouders theoretisch niet geheel is uit te sluiten, zal zo'n actie naar verwachting afstuiten op net zelfbeschikkingsrecht van de ouders met betrekking tot voortplanting. Een theoretische plicht om bij een zwaar erfelijk risico van nageslacht af te zien zou in strijd zijn met de individuele vrijheid over voortplanting te beslissen. Daarnaast zou door toewijzing drang (zie paragraaf 4.1.2), zo niet een dwang kunnen ontstaan om zich aan erfelijkheidsadvisering of -onderzoek te onderwerpen, en voor de vrouw om leefregels aan te houden en eventuele inbreuken op haar lichamelijke integriteit te ondergaan.

Concluderend is de commissie van opvatting dat de aansprakelijkheidsstelling van de adviesgever in het kader van hulp bij erfelijkheidsvragen, in ons rechtstelsel geen speciale problemen oproept. Eventuele ontwikkelingen in de richting van 'wrongful life' acties tegen de ouders wijst de commissie af.

.....

#### 4.3 Bevolkingsonderzoek

In deze paragraaf besteedt de commissie aandacht aan systematisch onderzoek (screening) onder grote groepen mensen op erfelijke kenmerken die een risico betekenen voor ziekte bij henzelf of hun nakomelingen. Het gaat hierbij om onderzoek

buiten het kader van de individuele hulpverlening, in die zin dat het onderzoek niet plaatsvindt op initiatief van een adviesvrager. De instantie die het onderzoek aanbiedt, stelt de leden van de doelgroep in staat ervan gebruik te maken. Het onderzoek kan geschieden met verschillende oogmerken, in uiteenlopend verband, binnen of buiten de gezondheidszorg. Vindt het plaats binnen de gezondheidszorg, dan spreekt men doorgaans van bevolkingsonderzoek. Om praktische redenen echter spreekt de commissie hierna steeds over 'screening'. Dergelijk onderzoek buiten de gezondheidszorg, zoals screening bij kandidaatverzekeringnemers, sollicitanten en werknemers, bespreekt zij in paragraaf 4.4.

Hieronder gaat de commissie in op screening die gericht is op vroege vaststelling van afwijkingen, met de bedoeling preventie, eventueel tijdige behandeling, mogelijk te maken. In dit verband zijn drie doelgroepen te onderscheiden:

- zwangere vrouwen (prenatale screening);
- pasgeborenen (neonatale screening);
- (jonge) volwassenen.

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 'pilotstudie', waarin de mogelijke problemen worden verkend, van groot belang zijn. De commissie meent dat bovendien in elk screeningsprogramma een evaluatie-onderzoek moet zijn inge-

bouwd. 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 (te recht) 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 uit-

geoefend. 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.

Naar verwachting kunnen door het groeiend aantal mogelijkheden op het vlak van de erfelijkheidsdiagnostiek, gaande-



weg meer screeningsprogramma's worden geïntroduceerd (GR79, PC83, WHO83, Ca87, E187, NIH87, EAM88, GR88, Gr88b, We89). De techniek alleen bepaalt echter niet wat wenselijk is. Per screeningsprogramma zal men moeten bezien of aan de zojuist genoemde voorwaarden is voldaan.

In de volgende paragrafen plaatst de commissie enige kanttekeningen bij voorstellen in de wetenschappelijke literatuur om bestaande screeningsprogramma's aan te passen of geheel nieuwe te introduceren. Achtereenvolgens bespreekt zij screening bij zwangeren (prenatale screening), pasgeborenen (neonatale screening) en bij (jonge) volwassenen.

.....

#### 4.3.1 Prenatale screening

Sinds enige jaren staan twee screeningsprogramma's sterk in de belangstelling:

- screening bij elke zwangerschap op een neuraalbuisdefect bij de foetus door bepaling van het gehalte aan alfafoetoproteïne (AFP) in het serum van de zwangere in de 16e week van de zwangerschap;
- onderzoek gericht op het opsporen van foetussen met een chromosoomafwijking, zoals het syndroom van Down.

De vraag of introductie van het eerste programma in Nederland aanbeveling verdient, is uitvoerig besproken in het advies Neuraalbuisdefecten van de Gezondheidsraad (GR88b); in dit advies wordt aanbevolen om in ons land met dit bevolkingsonderzoek in een grote regio 2 tot 3 jaar proef te draaien.

In paragraaf 3.2.3 is er al op gewezen, dat de meest voorkomende indicatie voor prenataal chromosoomonderzoek de hogere leeftijd van de vrouw (36 jaar of ouder) is. Het voorstel om ook bij jongere zwangeren op hun verzoek chromosoomonderzoek te verrichten werd hierboven door de commissie van de hand gewezen. In het buitenland bestaat een groeiende belangstelling voor diverse nieuwe methoden om chromosoomafwijkingen bij foetussen vast te stellen (Wa88). Sommige deskundi-

gen zijn van mening dat hogere leeftijd van de vrouw geen optimale aanwijzing geeft voor de aanwezigheid van een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een chromosoomafwijking. Zij pleiten ervoor aan alle zwangeren onderzoek van hun serum aan te bieden, omdat een verlaagd AFP-gehalte op een verhoogde kans op een foetale chromosoomafwijking kan wijzen.

Aan de introductie van een dergelijk screeningsprogramma zijn volgens de commissie ernstige problemen verbonden, die eerst zorgvuldige bestudering vragen:

- Vele factoren kunnen het (lage) serum-AFP-gehalte bij de zwangere beïnvloeden.
- Er is een relatief hoge kans om een foetale chromosoomafwijking te missen (het is nog de vraag of bepaling van verschillende stoffen tegelijk, zoals humaan choriongonadotrofine, oestriol en AFP in moederlijk serum, dit kan verbeteren).
- Er ontstaan twee standaarden binnen de prenatale diagnostiek. Ten eerste: methoden met een zeer hoge betrouwbaarheid, zoals vlokcentest en vruchtwateronderzoek toegepast bij een tevoren bekend verhoogd risico op een foetale chromosoomafwijking. Ten tweede: methoden met een lagere betrouwbaarheid, zoals de moederlijke serum-AFP-test. Het zal moeilijk zijn zwangeren precies alle beperkingen van deze methode uit te leggen.
- Bij vele zwangerschappen (ongeveer 5 tot 6 procent van het totale aantal) zal een vruchtwaterpunctie moeten geschieden, terwijl slechts in ongeveer 1 tot 2 procent daarvan een foetale chromosoomafwijking zal worden vastgesteld.

Gezien het bovenstaande is de commissie van oordeel dat er voorlopig voor ons land geen reden bestaat om verandering te brengen in de huidige indicatiestelling voor prenataal chromosoomonderzoek (via vlokcentest of vruchtwateronderzoek).

Ten overvloede zij gezegd, dat de commissie meent dat in onze maatschappij ook het standpunt gerespecteerd dient te blijven van hen die menen dat abortus provocatus geen aan-

vaardbare oplossing is.

.....

#### 4.3.2 Neonatale screening.

Screening onder pasgeborenen (via de hielprik) is in Nederland tot nu toe beperkt gebleven tot twee aandoeningen waarvoor behandeling mogelijk is: de erfelijke ziekte fenylketonurie (PKU), die berust op een enzymdefect, en aangeboren onderontwikkeling van de schildklier (congenitale hypothyreoïdie, CHT). Bij eventuele uitbreiding van de bestaande screeningsmogelijkheden kan men onderscheid maken tussen:

- (andere) aandoeningen waarbij behandeling mogelijk is;
- aandoeningen waarbij geen behandeling mogelijk is;
- predisposities (genetisch bepaalde 'vatbaarheden' voor uitwendige factoren, waardoor bepaalde aandoeningen kunnen ontstaan).

Hieronder geeft de commissie haar visie op de belangrijkste elders toegepaste of in de literatuur bepleite neonatale screeningsprogramma's.

.....

Aandoeningen waarbij behandeling mogelijk is

Voor PKU en CHT geldt dat het optreden van ernstige lichamelijke en geestelijke handicaps kan worden voorkomen door zo spoedig mogelijk na de geboorte een diëet, respectievelijk een medicamenteuze behandeling in te stellen. Een bijkomend voordeel is dat aan de ouders erfelijkheidsvoorlichting kan worden aangeboden. Voor geen enkele andere erfelijke aandoening is op dit moment overtuigend aangetoond dat de ziekteverschijnselen kunnen worden voorkomen door screening en tijdig ingrijpen vlak na de geboorte. Wel bestaan er voor sommige ziekten aanwijzingen dat door neonatale screening en tijdige maatregelen de prognose voor kinderen met zo'n aandoening kan worden verbeterd. Momenteel valt hierbij onder meer te denken aan:

- sikkelcelziekte en (beta-)thalassemie;
- galactosemie;
- bijnierhyperplasie ten gevolge van 21-hydroxylase-de-

ficiëntie;

- biotidinasedeficientie.

Of screening op een of meer van deze aandoeningen gewenst is, is een vraag die nadere studie en nader overleg behoeft.

.....

Aandoeningen waarbij geen behandeling mogelijk is

In de wetenschappelijke literatuur bestaat enig verschil van mening over de vraag of neonatale screening wenselijk is als het gaat om ziekten waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Voordelen zouden zijn, dat zeer vroeg met de medische en psychosociale begeleiding van patient en gezin kan worden begonnen. Bovendien kan men ouders en kind nogal eens een lange weg in het gezondheidszorgsysteem besparen. Verder kan men door tijdige erfelijkheidsvoorlichting en eventuele preventieve maatregelen voorkomen, dat er in een gezin of familie nog meer kinderen met dezelfde erfelijke afwijking worden geboren.

Nadelen zijn, dat men patient en ouders weinig perspectief kan bieden, en dat men ouders reeds op de hoogte stelt van het bestaan van een fatale aandoening terwijl het nog enkele tot vele jaren kan duren voordat de eerste symptomen zich openbaren. Het gevaar van een voortijdige medicalisering, mede door angstgevoelens, is zeker niet denkbeeldig. Verder zal men bij de ouders, in geval van een foutpositieve uitslag, (tijdelijk) onnodige ongerustheid teweegbrengen. Wanneer het onderzoek betrekking heeft op een onbehandelbare ziekte die pas later (laat) in het leven optreedt, zoals de ziekte van Huntington, komt hier nog een zwaarwegend nadeel bij: het kind zou ongevraagd worden belast met een afschuwelijke wetenschap over zijn toekomst.

Vooraf vanwege het laatstgenoemde bezwaar acht de commissie screening van pasgeborenen op later (laat) in het leven optredende aandoeningen waarbij geen behandeling mogelijk is, onaanvaardbaar.

De commissie heeft zich uitvoerig bezig gehouden met de vraag of screening van pasgeborenen op onbehandelbare aandoeningen die in de vroege kinderjaren optreden, verantwoord is.

Een screeningsprogramma dat de laatste tijd in toenemende mate aandacht krijgt, betreft de spierziekte van Duchenne (DMD). Verdient de introductie daarvan in Nederland aanbeveling? Dit programma heeft enerzijds een aantal voordelen. De belangrijkste zijn:

.....

- De vroege vaststelling van de afwijking maakt het mogelijk de ouders tijdig - dat wil zeggen: voordat de vrouw opnieuw in verwachting is - te informeren over het herhalingsrisico. Zij kunnen dan desgewenst preventieve maatregelen nemen. Bovendien kunnen ook draagsters in de familie, bijvoorbeeld zusters van de moeder, tijdig worden ingelicht over het verhoogde risico. Door de isolatie van het DMD-gen en vaststelling van de mutaties die tot DMD leiden, is de mogelijkheid om dragerschap van de afwijking aan te tonen aanzienlijk verbeterd.

.....

- Artsen blijken de eerste symptomen van de (zeldzame) aandoening soms onvoldoende te herkennen. De vertraging die daardoor in het stellen van de diagnose ontstaat, bedraagt vaak ruim twee jaar, soms aanzienlijk langer. Een snelle en exacte diagnose bespaart ouders een vaak lange en niet zelden inefficiënte weg in het gezondheidszorgsysteem. Zolang de diagnose niet is gesteld, verkeren de ouders in ongerustheid, hetgeen een negatieve weerslag kan hebben op het gezin.

.....

- Screening kan, indien vergezeld van voorlichting en psychosociale begeleiding, ouders bij vaststelling van de afwijking bij hun kind, de gelegenheid geven om zich voor te bereiden op speciale taken (aangepaste opvoeding, verzorging); ook kunnen ze bijtijds eventuele maatregelen nemen, bijvoorbeeld wat betreft hun werk, woonplaats (ten opzichte van de behandelcentra) en huisvesting (aanpassingen aan de handicap

van net kind).

Aan DMD-screening zijn echter ook duidelijke nadelen verbonden, waaronder de volgende:

.....

- Men stelt de ouders op de hoogte van net bestaan van een fatale aandoening bij hun kind, geruime tijd voordat de eerste symptomen zichtbaar worden. Hoewel de gevolgen van een dergelijke (presymptomatische) diagnostiek niet precies bekend zijn, acht de commissie net gevaar van voortijdige medicalisering niet denkbeeldig.

.....

- Een volledig betrouwbare diagnostiek - en dus: een goede risicovoorspelling - is op dit moment nog niet in alle gevallen uitvoerbaar. Zo is het nog niet goed mogelijk vast te stellen of een kind de spierziekte van Duchenne of de spierziekte van Becker krijgt. Deze laatste aandoening openbaart zich tussen het vijfde en tiende levensjaar en leidt meestal tot een beperking van de levensduur. Bij een 'positieve' uitslag is dan niet duidelijk welke prognose aan de ouders moet worden meegedeeld. Bovendien zal, als het kind geen DMD krijgt, duidelijk worden dat het de spierziekte van Becker onder de leden heeft. Wanneer men het kind ongevraagd met deze zeer belastende wetenschap confronteert, schendt men zijn recht om zelf te beslissen over verwerving van erfelijke kennis. Er komen de laatste tijd overigens aanwijzingen dat door vorderingen in het onderzoek een exacte diagnose mogelijk wordt.

Bovendien is een van de genoemde voordelen van DMD-screening, namelijk voorkoming van een nutteloze tocht door het gezondheidszorgsysteem, ook goed te bereiken door een verbetering van de vroege onderkenning van ontwikkelingsstoornissen (VIO).

De commissie meent dat op dit moment nog niet vaststaat dat neonatale screening voor de spierziekte van Duchenne (DMD) in het belang is van het kind met deze aandoening. Zij

raadt invoering van deze screening op dit moment dan ook af. Zij wijst er echter op dat haar oordeel geldigheid kan verliezen, als de betrouwbaarheid van de diagnostiek verder verbetert en de verwachting dat een therapie voor DMD beschikbaar komt, uitkomt. Het spreekt vanzelf dat neonatale DMD-screening daardoor in een heel ander perspectief zou komen te staan. De commissie vindt het dan ook van groot belang dat de verdere ontwikkelingen rond DMD (-screening) nauwkeurig worden gevolgd. Zij adviseert voorts hulpverleners te wijzen op het belang van extra aandacht voor jongens van 18 maanden met een duidelijke motorische achterstand, zodat bij deze kinderen tijdig onderzoek op DMD kan plaatsvinden. Ook VTO-teams hebben hier een taak.

.....

#### Predisposities.

Men kan bij pasgeboren babies bepaalde erfelijke gevoeligheden ('vatbaarheden' of predisposities) vaststellen die een zeker risico voor hun latere gezondheid betekenen. Wanneer een baby gevoelig voor een bepaalde stof blijkt te zijn, kan men preventieve maatregelen nemen. Onder meer in Zweden heeft men pasgeborenen onderzocht op een tekort aan alfa-1-antitrypsine (Ma88). Deze (autosomaal recessief) erfelijke aandoening treedt op bij 1 op de 1500 pasgeborenen. De afwijking leidt bij 20 tot 30 procent van hen tot een niet te verhelpen leveraandoening op jonge leeftijd en kan later in het leven longemfyseem (oprekking van longweefsel) veroorzaken. De dragers van de afwijking (die één normaal en één afwijkend gen bezitten) hebben waarschijnlijk alleen een gering verhoogd risico op luchtwegproblemen bij blootstelling aan rook of stof. De screening en het verdere vervolgonderzoek hadden in het Zweedse programma ten doel het natuurlijk verloop van de aandoening te bestuderen en voorts de betrokken kinderen te beschermen tegen schadelijke stoffen in de lucht (met name tabaksrook). Dit laatste in de hoop om de eerste afwijkingen in de longen te voorkomen. Nadat het programma een aantal jaren had gedraaid, heeft men de psychosociale effecten ervan geëvalueerd (Ma88). Het bleek dat verschillende ouders bij deelname van

hun kinderen aan het programma, psychische en lichamelijke klachten kregen. Bovendien bleek dat de vroege vaststelling van de afwijking niet het gewenste effect had op de belangrijkste risicofactor voor de gezondheid van het kind: het rookgedrag van de ouders. Zou men overwegen zo'n programma in Nederland op te zetten, dan zal men aan informatie en begeleiding veel aandacht moeten besteden.

Het is goed denkbaar dat in de toekomst de systematische opsporing van meer genetische predisposities bij pasgeborenen mogelijk wordt. Te denken valt onder meer aan een erfelijk bepaalde aanleg voor hart- en vaatziekten.

Een algemeen oordeel over neonatale screening op predisposities acht de commissie niet verantwoord. Als het gaat om predisposities die pas later in het leven tot ziekte kunnen leiden, roept screening volgens de commissie indringende vragen en problemen op:

- Het nut ervan voor de pasgeborene is ver verwijderd en vaak onzeker. Men wendt geen gevaar af dat de pasgeborene direct bedreigt, maar verkrijgt informatie die hij (zij) als volwassene wellicht kan gebruiken.
- Deze erfelijke informatie moet dan vele jaren worden opgeslagen voor individueel gebruik. Hierbij dient te worden bedacht dat derden (verzekeraars, werkgevers) in deze informatie geïnteresseerd kunnen zijn en dat de beschikbaarheid daarvan nadelige maatschappelijke consequenties voor de betrokkene kan hebben (zie ook paragraaf 4.4).
- De erfelijke informatie wordt - uiteraard - verkregen zonder toestemming van de pasgeborene. Druist dit niet in tegen het beginsel dat mensen zelf moeten kunnen beslissen wat zij wel en niet over hun erfelijke eigenschappen willen weten? Moet plaatsvervangende toestemming (door de ouders) voor erfelijk onderzoek bij de pasgeborene niet worden beperkt tot die gevallen, waarin de zorg voor het welzijn van het kind dit duidelijk eist? Tenslotte: men kan het mogelijke preven-



tieve nut van dergelijke screeningstests ook gebruiken door deze tests op latere leeftijd aan bepaalde risicogroepen aan te bieden. Iedereen kan dan zelf besluiten of hij zich al dan niet wil laten onderzoeken.

.....

#### 4.3.3 Screening bij volwassenen

Screening onder (jonge) volwassenen kunnen verschillende doelen dienen. Men kan bijvoorbeeld erfelijke afwijkingen aantonen die bij de drager in een later stadium van zijn leven tot ziekte kunnen of zullen leiden. Zo zou het in de toekomst kunnen gaan om screening op erfelijke stoornissen in de vetstofwisseling (leidend tot hart- en vaatziekten) of de aanleg voor bepaalde erfelijke vormen van kanker. De praktische mogelijkheden van dit soort screening zijn op dit moment nog beperkt. Zo'n screeningsprogramma zou pas mogen worden toegelaten als daaraan voor de deelnemers, conform de eerder genoemde criteria (zie ook GR80), duidelijke voordelen zijn verbonden, hetzij in de zin van therapie, hetzij van preventie. Wat dit laatste betreft valt bijvoorbeeld te denken aan mogelijkheden om de betrokken aandoening te voorkomen door vermindering van bepaald riskant gedrag.

Een tweede doel van dit type screening kan zijn het identificeren van personen of paren met een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind. Dergelijk bevolkingsonderzoek betreft bijvoorbeeld dragerschap van zogeheten autosomaal recessieve mutaties (zie voor uitleg ook bijlage 1). De dragers ervan zijn zelf gezond. Is echter dragerschap vastgesteld bij beide partners, dan hebben zij een kans van 25 procent op het krijgen van een kind met de aandoening. Bevolkingsonderzoek met: dit oogmerk heeft, vergeleken met kleinschalig onderzoek binnen families (waarvan, door de aanwezigheid van een patient, bekend is dat de leden een verhoogd risico hebben), het voordeel dat ook het krijgen van een eerste gehandicapt kind kan worden voorkomen.

Buitenlandse voorbeelden van dit soort programma's zijn onder meer screening op dragerschap van de ziekte van Tay

Sachs, een aandoening die in verhoogde mate voorkomt onder joden van Oosteuropese afkomst, en screening op dragerschap van (bepaalde) hemoglobinoopathieën, bloedziekten die duidelijk vaker voorkomen onder personen van Afrikaanse oorsprong of uit het Middellandse Zee-gebied (PC83). Screeningsprogramma's die op termijn in ons land denkbaar zijn, betreffen onder meer onderzoek op dragerschap van sommige hemoglobinoopathieën onder Nederlanders van bijvoorbeeld Turkse en Surinaamse afkomst, en screening op dragerschap van cystische fibrose, een van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen in Nederland (zie ook vorig hoofdstuk).

Ook de hier bedoelde screeningsprogramma's mogen pas worden toegelaten als de voordelen ervan in een juiste verhouding staan tot de nadelen. Hoewel de ervaringen in het buitenland niet altijd gunstig zijn, bestaan daar ook voorbeelden van zeer positieve resultaten van dergelijke programma's. Dit geldt onder meer voor een bevolkingsonderzoek op dragerschap voor bepaalde hemaglobinoopathieën, uitgevoerd op het eiland Sardinië (Ca84). Dit leidde tot een indrukwekkende afname van het aantal kinderen met deze afwijkingen.

Wil een screeningsprogramma bij (jonge) volwassenen inderdaad bijdragen aan de keuzevrijheid en het welbevinden van de betrokkenen, dan moeten de algemene voorwaarden worden aangevuld. De commissie noemt de volgende bijzondere voorwaarden:

.....

- Tevoren moet uitvoerig overleg plaatsvinden met vertrouwenspersonen van de doelgroep over de wenselijkheid van het programma, dit in verband met de mogelijke stigmatisering van de doelgroep. Deze voorwaarde is vooral van belang wanneer de doelgroep een etnische minderheid vormt.

.....

- De noodzakelijke voorlichtingscampagnes moeten adequaat en objectief informatie verschaffen. Vooral dient men te voorkomen dat 'dragerschap' wordt verward met het hebben of krijgen van de ziekte en dat mensen zich gedwongen voelen aan

het programme deel te nemen. Iedere zweem van 'bevolkingseugenetica' moet worden vermeden.

.....

- Dragerschapsonderzoek, gericht op vaststelling van een verhoogd risico op het krijgen van een gehandicapt kind, moet worden aangeboden op een moment (leeftijd) dat de informatie relevant is voor de betrokkenen. Onderzoek bij (jonge) kinderen moet dan ook worden afgewezen.

.....

- Naar verwachting zal de behoefte aan individuele erfelijkheidsvoorlichting door een screeningsprogramma fors toenemen. Men dient daarop voorbereid te zijn, zodat in deze behoefte kan worden voorzien.

.....

#### 4.4 Erfelijkheidsonderzoek buiten de gezondheidszorg

.....

##### 4.4.1 Erfelijkheidsonderzoek en verzekeringen

De toenemende kennis van de erfelijke grondslagen van ziekten kan gevolgen hebben voor de toegang tot voorzieningen waarbij de toekomstige gezondheid centraal staat, zoals verzekeringen. Dit is met name het geval wanneer de verzekering op een in vrijheid gesloten overeenkomst berust en het de verzekeraar vrij staat de verzekeringnemer wel of niet te accepteren. Is de toegang tot basis-ziektekostenverzekeringen en tot de sociale zekerheidsregelingen in het algemeen gewaarborgd, anders ligt dit bij levensverzekeringen, particuliere arbeidsongeschiktheidsverzekeringen en individuele pensioenverzekeringen. Bij deze verzekeringsvormen is het te verwachten dat erfelijke gegevens in toenemende mate een rol kunnen spelen bij afsluiting van verzekeringsovereenkomsten. Verzekeraars hebben belang bij het kunnen inschatten van toekomstige gezondheidsrisico's van aspirant-verzekerden, laatstgenoemden hebben een medewerkingsplicht bij het op tafel brengen van hun (erfelijke) gegevens. In artikel 251 van het Wetboek van koophandel stelt de wet een sanctie op het onvolledig of niet naar waarheid verstrekken van de noodzakelijke gegevens, namelijk beroep op nietigheid van de verzekeringsovereenkomst door de verzekeraar.

Wat betreft de toegang tot collectieve pensioen- en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen merkt de commissie op, dat die toegang zeer nauw samenhangt met de toegang tot arbeid. Zij bespreekt daarom de vragen rond deze collectieve verzekeringen samen met die rond de aanstellingskeuring (in paragraaf 4.4.2.).

Deze paragraaf spitst zich toe op het gebruik van erfelijke gegevens bij de toegang tot levensverzekeringen, particuliere arbeidsongeschiktheids- en individuele pensioenverzekeringen (zie ook: Mi88, Sa88, So88, Wi88). Het gaat hierbij niet alleen om het gebruik door verzekeraars van erfelijkheidsgegevens die reeds beschikbaar zijn, maar ook om het van verzekeringnemers vergen van erfelijkheidsonderzoek in het kader van een keuring.

.....

4.4.1.1 Het belang van de verzekeraar bij het gebruik van erfelijke gegevens

Bij de vrijwillige verzekering vormt de vooraf geschatte kans op schade de basis voor de beslissing van de verzekeraar over acceptatie, premie en voorwaarden. Voor de verzekeraar is het van belang dat de premie zo goed mogelijk aansluit bij het te verzekeren risico. Om dit te bereiken worden homogene groepen onderscheiden, dat wil zeggen groepen van mensen met dezelfde kans op dezelfde schade. Hieruit vloeit de zogeheten premiedifferentiatie voort: de hoogte van de premie verschilt van groep tot groep. Verzekeringstechnisch is het dus nodig gegevens te verzamelen over het risico bij kandidaat-verzekerden, om te beoordelen of en onder welke voorwaarden de verzekering kan worden afgesloten.

Een tweede belang bij selectie is gelegen in het verschijnsel van de zelfselectie: mensen die uit erfelijkheidsonderzoek weten dat zij bepaalde risico's niet lopen, zullen - zo luidt de redenering - minder geneigd zijn zich te verzekeren dan mensen met een verhoogd risico op een aandoening. De laatsten zouden zich ook voor extra hoge bedragen kunnen gaan verzekeren. De zelfselectie speelt vooral bij die verzekeringen waarbij men niet alleen de keuze maakt dat men zich ver-

zekert, maar ook voor welk bedrag. Nu de premies gebaseerd zijn op het gemiddelde risico zal de verzekeraar het effect van zelfselectie willen neutraliseren door te onderzoeken of het risico niet boven het gemiddelde ligt.

De toenemende mogelijkheden op het gebied van de erfelijkheidsdiagnostiek zijn gezien het bovenstaande interessant voor verzekeraars. Vroege onderkenning en voorspelling van later in het leven optredende aandoeningen maken een steeds nauwkeuriger risicobepaling mogelijk.

.....

#### 4.4.1.2 Bezwaren tegen het gebruik van erfelijke gegevens

Aan onbelemmerde verzameling en gebruik van informatie over erfelijke aandoeningen en risico's en het vereisen van medisch onderzoek voor selectiedoeleinden, zijn persoonsgebonden en maatschappelijke bezwaren verbonden (zie ook: We87, Fr88, Ge88a, S188, WRR88).

De persoonsgebonden bezwaren hebben te maken met de persoonlijke levenssfeer van de kandidaat-verzekerde. Het moeten prijsgeven van erfelijke gegevens bij afsluiting van verzekeringen betekent een relatief zware inbreuk op de persoonlijke levenssfeer, omdat die informatie een zeer gevoelig karakter heeft. Daar komt bij dat erfelijke informatie vaak ook betrekking heeft op anderen dan de kandidaat-verzekerde, namelijk diens bloedverwanten. Tot op zekere hoogte is ook hun privacy in het geding. Wanneer mensen zich voor afsluiting van een verzekering moeten onderwerpen aan erfelijkheidsonderzoek, kan dat belastende gegevens opleveren die zij niet in vrijheid hebben gezocht. Dit is vooral het geval wanneer het onderzoek licht werpt op een niet te beïnvloeden, toekomstige aandoening. Beide bezwaren zijn weliswaar niet exclusief voor het gebruik van erfelijke gegevens, maar zij dringen zich bij erfelijke informatie sterk op. Erfelijkheidsdiagnostiek vergroot sterk de schaal waarop voorspellend medisch onderzoek mogelijk is, evenals de periode waarover men vooruit kan kijken. Daarbij komt dat genetische gegevens informatie bevatten die van blijvende waarde is en vaak ook iets zegt over bloedverwanten en nageslacht.

De maatschappelijke bezwaren tegen het gebruik van erfelijke gegevens voor selectiedoeleinden zijn in de eerste plaats gelegen in de verwachting dat het gebruik van deze gegevens zal leiden tot verdere differentiatie tussen verzekeringnemers. Het zal voor steeds meer mensen (onder wie soms familieleden en nakomelingen), moeilijker worden tegen aanvaardbare voorwaarden een verzekering af te sluiten. Daarmee dreigt een maatschappelijk isolement te ontstaan voor mensen met een verhoogd genetisch risico, zonder dat er sprake hoeft te zijn van ziekte, puur op grond van een erfelijke aanleg. Daarnaast is een maatschappelijk bezwaar, dat vrees voor problemen bij het afsluiten van verzekeringen misschien een rem vormt op de deelname aan erfelijkheidsonderzoek: vanwege mogelijke verzekeringsproblemen is te verwachten, dat men terughoudender zal zijn bij het vragen van erfelijkheidsadvies.

.....

#### 4.4.1.3 De wenselijkheid van maatregelen

De commissie constateert dat er een ontwikkeling gaande is dat de toenemende genetische kennis zich zou kunnen keren tegen diegenen, voor wie de diagnostische mogelijkheden juist bedoeld zijn. Op dit moment worden door verzekeraars reeds vragen gesteld over in de familie voorkomende aandoeningen. Ook wordt er soms gevraagd of men al eens een klinisch-genetisch centrum bezocht heeft of van plan is dat te doen. Vanwege de mededelingsplicht heeft dit tot gevolg dat een aantal mensen belemmeringen ondervindt bij het afsluiten van bepaalde verzekeringen. De introductie van erfelijkheidsonderzoek kan ertoe leiden dat de verzekeraar meer gericht naar familiegegevens vraagt.

De commissie vindt het niet aanvaardbaar dat mensen die vanaf hun geboorte behept zijn met een bepaalde erfelijke aanleg, daarvan extra maatschappelijke belemmeringen ondervinden en dat ook de nabestaanden kunnen worden benadeeld. Verder is de verwachting dat vrees voor verzekeringsproblemen in een aantal gevallen zal leiden tot het afzien van erfelijkheidsonderzoek, volgens de commissie geen theoretisch probleem. Er is onder mensen sprake van groeiende onzekerheid, waarbij er-

felijkheidsonderzoek soms als bedreigend wordt ervaren.

Aan de andere kant heeft de commissie oog voor het terechte belang van verzekeraars om zich te kunnen verweren tegen gevaar van voorkennis, bijvoorbeeld bij iemand die weet dat hij over enkele jaren kan lijden aan een ernstige erfelijke ziekte.

Tegen de genoemde bezwaren wordt wel aangevoerd, dat deze geen echte maatschappelijke problemen opleveren, omdat de vrijwillig af te sluiten levens-, arbeidsongeschiktheids- en pensioenverzekeringen in feite 'luxe' voorzieningen zijn. De bestaande sociale zekerheidsregelingen waarborgen immers een zeker bestaansniveau. De commissie merkt hierover op dat de volksverzekeringen slechts een bestaansminimum garanderen, terwijl ook de arbeidsongeschiktheidsuitkering voor werknemers (de WAO) aan een maximum gebonden is. Zij meent dat het voor een aanzienlijke groep mensen maatschappelijk noodzakelijk is zich te verzekeren tegen risico's op arbeidsongeschiktheid of voortijdig overlijden, om voor zichzelf en ook voor hun nabestaanden het bereikte maatschappelijk bestaansniveau min of meer te kunnen handhaven. Voorbeelden zijn afsluiting van levensverzekeringen voor de dekking van een hypotheek bij het starten van een bedrijf of het kopen van een huis.

Ook wordt wel gesuggereerd dat een verdergaande premiedifferentiatie op basis van genetische informatie een voordeel zou kunnen betekenen voor een bepaalde groep, namelijk de mensen met een gunstig erfelijk perspectief. De commissie acht het denkbaar dat verzekeraars de premie zullen verlagen op basis van 'gunstige' erfelijke informatie, maar men moet zich wel afvragen welk gewicht wordt toegekend aan erfelijke risico's naast andere relevante risico's die de verzekeraar in zijn beoordeling wil betrekken.

Een andere redenering is dat ieder mens erfelijke eigenschappen in zich draagt die bepaalde aandoeningen kunnen veroorzaken. Het zou een kwestie van tijd zijn tot al die eigenschappen bekend zijn. Op dat moment zou het verschil tussen mensen met en mensen zonder erfelijke risico's wegvallen. De commissie meent dat, als dat al zo is, de problemen ook dan

niet opgelost zijn, omdat er altijd onderscheid blijft tussen zware en lichte risico's, en de zware risico's voor verzekeraars relevant blijven.

Bovengenoemde redeneringen richten zich vooral op de maatschappelijke gevolgen. De commissie meent dat vooral ook aandacht nodig is voor de bezwaren die het individu betreffen, met name het bezwaar van de inbreuk op de persoonlijke levenssfeer. Zij vindt het gewenst dat aan de bezwaren (mogelijke inbreuk op het individuele privacybelang, belemmering van de toegang tot erfelijkheidsonderzoek, en het gevaar van een tweedeling in de samenleving) tegemoet wordt gekomen. Een begrenzing van het gebruik van erfelijke informatie door verzekeraars zal daarvoor nodig zijn.

.....

#### Mogelijke maatregelen

Om aan de bezwaren tegemoet te komen zonder de gerechtvaardigde belangen van de verzekeraar uit het oog te verliezen, zijn verschillende soorten maatregelen denkbaar. Zonder volledigheid te pretenderen geeft de commissie daarvan hieronder een overzicht:

- maatregelen tegen verrichting van gericht erfelijkheidsonderzoek door of namens de verzekeraar;
- maatregelen tegen gebruik van reeds beschikbare erfelijke gegevens;
- koppeling van maatregelen aan een verzekeringsniveau dat als gangbaar beschouwd kan worden;
- methoden die voorzien in financiële dekking van de onverzekerbare risico's.

.....

#### Maatregelen tegen verrichting van gericht erfelijkheidsonderzoek

De optie 'geen erfelijkheidsonderzoek in het kader van keuringen voor verzekeringen' is in overeenstemming met het uitgangspunt dat mensen in vrijheid moeten kunnen beslissen of zij over hun erfelijke aanleg geïnformeerd willen worden. Erfelijke informatie kan zeer belastend zijn. De keuze wel of niet te willen weten hoort los te staan van financiële belan-



.....

gen van derden. Deze mogelijke maatregel kan op verschillende manieren worden uitgewerkt:

.....

- Al het erfelijkheidsonderzoek wordt buiten de verzekeringskeuring gehouden.

.....

- Alleen erfelijkheidsonderzoek waaruit belastende gegevens naar voren kunnen komen, wordt verboden.

.....

- Al het medisch onderzoek waaruit belastende gegevens naar voren kunnen komen, wordt buiten de keuring gehouden (de redenering is dat het bezwaar van ongevraagde confrontatie met belastende gegevens niet exclusief geldt voor erfelijkheidsonderzoek).

.....

Maatregelen tegen het gebruik van reeds beschikbare erfelijke gegevens.

Er zijn diverse maatregelen denkbaar om het gebruik van reeds beschikbare erfelijke gegevens te beperken:

.....

- Een algehele beperking van de mededelingsplicht, zodat de verzekeringnemer erfelijke informatie niet hoeft prijs te geven. Dit zou te rechtvaardigen zijn door te stellen dat: de privacygevoelige erfelijke gegevens van andere aard zijn dan 'gewone' medische gegevens; dat zij vaak ook informatie bevatten over familieleden; dat zij van blijvende waarde zijn; en dat zij dikwijls een zeker voorspellend karakter hebben. Hiertegen kan worden aangevoerd dat ook niet-erfelijke gegevens privacygevoelig kunnen zijn en een voorspellend karakter kunnen hebben. Een praktisch probleem is de afbakening tussen erfelijke en niet-erfelijke gegevens.

.....

- Een andere mogelijkheid is beperking van de mededelingsplicht tot ernstige risico's. Bepalend in deze redenering is niet het erfelijk karakter maar de zwaarte van het risico. Hoe ernstiger een aandoening is en des te moeilijker de behandeling, des te groter is de inbreuk op de persoonlijke levens-

sfeer bij verstrekking van informatie daarover. In deze redenering zou naar lichtere (erfelijke of andere) risico's wel gevraagd mogen worden, naar zwaardere risico's niet. Met afbakeningsprobleem tussen 'erfelijk<sup>1</sup>' en 'niet-erfelijk' wordt hier vervangen door het probleem te onderscheiden tussen 'ernstig' en 'niet ernstig'. Deze optie doet voorts weinig recht aan de belangen van de verzekeraars.

.....

- Men kan ook onderscheid maken tussen zekere en onzekere risico's. De gedachte hier is dat de verzekeraar de 'zekere' risico's die de verzekeringnemer kent, bij zijn acceptatiebeleid mag betrekken, maar dat dit voor onzekere risico's minder voor de hand ligt. Niet de erfelijkheid van het risico is dan bepalend, maar de zekerheid van de prognose. Aan deze optie (die is terug te vinden in een rapport over gentechnologie van een onderzoekscommissie van de Duitse Bondsdag) zijn nadelen verbonden: het probleem hoe te definiëren wat 'zeker' en 'onzeker' is, de ongewisheid over het tijdstip waarop en de ernst waarmee een aandoening zich zal openbaren, en het feit dat het aantal zekere 'prognoses' met de ontwikkeling van de erfelijkheidsdiagnostiek zal toenemen.

.....

- Een geheel andere benadering is om de mededelingsplicht van de verzekeringnemer intact te laten, maar aan verzwijging van bepaalde informatie na een vastgestelde termijn geen gevolgen meer te verbinden. Deze maatregel komt, afhankelijk van de uitwerking, tegemoet aan de belangen van de verzekeraar terwijl de verzekeringnemer in de gelegenheid is om privacygevoelige gegevens te verzwijgen. Een bezwaar is dat het zich onttrekken aan de mededelingsplicht soms 'gehonoreerd' zal worden.

.....

Koppeling van maatregelen aan een verzekeringsniveau dat als gangbaar kan worden beschouwd

Diverse denkbare maatregelen kunnen gekoppeld worden aan een grens voor de te verzekeren bedragen. Beneden die grens zou dan de voorgestelde beperking van de medewerkings-

of mededelingsplicht gelden, daarboven niet meer. Achtergrond hiervan is het volgende. De verzekeringen die hier aan de orde zijn (levens-, arbeidsongeschiktheids- en individuele pensioenverzekeringen), zijn voor grote groepen mensen gangbaar. Die gangbaarheid geldt tot aan een zeker niveau, maar niet voor hogere bedragen. Volgens deze redenering zouden verzekeraars boven de grens van wat gangbaar is, maatregelen mogen nemen voor risico-selectie. Voor verzekeringen onder die grens zou dat niet gelden. Een voordeel is dat zo ook zelfselectie wordt afgegrensd. Een nadeel is dat het niet eenvoudig is rechtvaardige grenzen te trekken.

.....

Methoden die voorzien in financiële dekking van de onverzekerbare risico's

De laatste serie mogelijke maatregelen heeft gemeen, dat men niet ingrijpt in het keuringsrecht van de verzekeraar of in de mededelingsplicht van de verzekeringnemer, maar achteraf een oplossing zoekt voor de groep mensen die niet of slechts onder zware voorwaarden verzekeraar is gebleken. Die oplossing zou men kunnen zoeken in een 'pool' of fonds waaruit de verzekering van die groep betaald wordt. Daarbij kan men denken aan financiering door alle toekomstige verzekeringnemers via een algehele verhoging van de premies, of aan financiering door de overheid. Tegen deze optie kan worden aangevoerd dat zo'n regeling op termijn geen oplossing biedt, omdat met de toenemende diagnostische mogelijkheden steeds meer erfelijke risico's bekend zullen worden. Er zullen steeds meer mensen op de 'pool' aangewezen zijn, terwijl bezwaren als privacy-aantasting niet worden weggenomen. Een ander probleem is dat zo'n regeling slecht past in ons privaatrechtelijke verzekeringsstelsel.

Tenslotte noemt de commissie nog een maatregel die men in het buitenland wel toepast: het niet uitkeren van een bepaald percentage van de uitkering bij overlijden aan een bepaalde vooraf genoemde ziekte, Dit is in ons land niet mogelijk vanwege de geldende plicht tot geheimhouding van doods-

oorzaken. De commissie acht het op dit moment niet opportuun om deze geheimhouding ter discussie te stellen.

.....

#### 4.4.1.4 Privacy en erfelijke gegevens in het kader van verzekeringen.

Uitwisseling van medische persoonsgegevens tussen verschillende verzekeringsmaatschappijen of tussen onderdelen van een verzekeringsmaatschappij vormt een reële bedreiging van de privacy. Ook opslag van gegevens over familieleden zonder dat deze hiervan op de hoogte zijn (die gegevens kunnen gekoppeld zijn aan gegevens van de verzekeringnemer) is te beschouwen als een aantasting van de privacy. De commissie signaleert verder het probleem dat beperking van het gebruik van vastgelegde gegevens tot het doel waarvoor zij zijn verzameld (de individuele aanvraag of claim van de verzekeringnemer), moeilijk controleerbaar is. Raadpleging door de verzekeraar van reeds door hem geregistreerde medische persoonsgegevens in verband met een andere aanvraag (bijvoorbeeld van een familielid) vindt de commissie ontoelaatbaar. Verder is van groot belang dat de hand wordt gehouden aan duidelijke bewaartermijnen en dat vastgelegde medische persoonsgegevens tijdig vernietigd worden. In paragraaf 4.2.3 is aandacht besteed aan de noodzaak van reglementering van registraties van erfelijke gegevens; dit geldt ook voor bestanden onder de hoede van verzekeraars.

.....

#### 4.4.1.5 Aanbevelingen

Een definitieve en volledige oplossing voor de geschetste problemen kan de commissie niet geven. Daarvoor is de problematiek te complex en is verzekeringstechnische inbreng in de discussie onmisbaar. Bovendien betreffen de problemen niet alleen erfelijkheidsdiagnostiek; zij strekken zich uit tot medische keuringen in het algemeen.

De commissie vindt het toch gewenst om binnen het bestek van dit advies althans enkele aanbevelingen te doen voor een voorlopige oplossing van de problematiek op het gebied van de erfelijkheidsdiagnostiek. Dit doet allerm minst af aan de noodzaak van verdere studie en overleg over het gebruik van

voorspellende medische gegevens in meer algemene zin bij de toegang tot maatschappelijke voorzieningen. Ook overleg met de verzekeraars acht de commissie aangewezen.

Zij heeft zich bij onderstaande aanbevelingen laten leiden door net respect voor de vrijheid van het individu om zich genetisch te laten onderzoeken en het belang van een onbelemmerde toegang tot erfelijkheidsonderzoek.

Op de eerste plaats beveelt de commissie aan om gericht erfelijkheidsonderzoek bij afsluiting van een verzekering te verbieden. Zij meent dat het de persoonlijke keuze van ieder mens zelf dient te zijn of hij over zijn genetische geaardheid geïnformeerd wil worden. Het moeten meewerken aan erfelijkheidsonderzoek om voor een verzekering in aanmerking te komen vormt een te grote inbreuk op de persoonlijke zelfbeschikking en kan ook de privacy van de familie aantasten. Voorts geldt het ethische beginsel dat men geen keuringsonderzoek hoort te verrichten dat schadelijk kan zijn voor de betrokkene, lichamelijk of psychisch. Bovendien staat tegenover het grote belang van de verzekeringnemer om van ongewild of ongevraagd erfelijkheidsonderzoek gevrijwaard te blijven een verminderd belang van de verzekeraar om te weten: zolang de verzekeringnemer niet onderzocht is zal hij immers geen kennisvoorsprong hebben.

Een verbod van gericht erfelijkheidsonderzoek in het kader van keuringen zal betekenen dat het voor de verzekeraar niet mogelijk is gericht te zoeken naar erfelijke risico's van welke aard dan ook: zware of lichte, meer of minder zekere, belastende of minder belastende. Aan de andere kant vloeit eruit voort, dat erfelijke risico's die naar voren komen uit niet daarop gericht medisch onderzoek in het kader van keuringen, door de verzekeraar wel betrokken mogen worden bij zijn acceptatiebeleid. De commissie realiseert zich overigens dat er ook niet-erfelijke voorspellende medische gegevens zijn, tegen bewuste verzameling waarvan in het kader van keuringen ook bezwaren zijn aan te voeren.

Een tweede aanbeveling, die nauw aansluit bij de voorgaande, betreft een beperking van het gebruik van reeds beschikbare gegevens. De commissie meent dat met een verbod op gericht erfelijkheidsonderzoek niet wordt tegemoet gekomen aan de bezwaren tegen gebruik van reeds bekende erfelijke gegevens door verzekeraars. Daarom acht zij ook een beperking van het vraagrecht noodzakelijk. Haar voorkeur gaat daarbij uit naar een combinatie van maatregelen, te weten: geen mededelingsplicht over de resultaten van erfelijkheidsonderzoek verricht bij de betrokkene zelf of bij zijn familieleden, voor zover het betreft een te sluiten verzekering tot een reële behoeftegrens, behorend bij de maatschappelijke en financiële situatie van de betrokken verzekeringnemer. Deze maatregel komt althans ten dele tegemoet aan het privacybezwaar van het moeten mededelen van erfelijke informatie en aan het belang van onbelemmerde toegang tot erfelijkheidsonderzoek (men hoeft de resultaten daarvan niet prijs te geven). Voorts laat zij aan verzekeraars een zekere mogelijkheid zich te verweren tegen zelfselectie: boven het afgesproken niveau blijft de mededelingsplicht gehandhaafd en de verzekeraar zal - ongeacht het te verzekeren bedrag - toevallige erfelijke gegevens uit ander medisch onderzoek mogen gebruiken (bijvoorbeeld een verhoogd risico op een erfelijke vorm van darmkanker, blijkend uit een gezondheidsanamnese bij de keurling tijdens een algemeen medisch onderzoek). Bepalend bij dit voorstel is niet het erfelijke karakter van de gegevens, maar de vraag of het om uitkomsten van vrijwillig ondergaan erfelijkheidsonderzoek gaat. Wanneer de mededelingsplicht voor uitkomsten van erfelijkheidsonderzoek beneden het gestelde niveau vervalt, is de betrokken informatie niet meer relevant. De verzekeraar zal hiernaar niet meer mogen vragen.

Hoewel ook tegen deze keuze praktische bezwaren zijn aan te voeren, kan men naar de mening van de commissie beter het begrip 'uitkomsten van erfelijkheidsonderzoek' hanteren dan de begrippen 'erfelijk' of 'belastend voor de betrokkene'. Dit sluit bovendien nauw aan bij de gedachte dat mensen erfelijkheidsadvies moeten kunnen vragen zonder vrees voor nadeli-

ge gevolgen. Gezien de huidige praktijk van de erfelijkheidsadvisering, waarin de informatie op schrift wordt overhandigd aan de adviesvrager, is het voor alle partijen duidelijk welke gegevens wel en niet onder de mededelingsplicht zullen vallen.

Wat betreft de grens waaronder de beperking van de mededelingsplicht zou moeten gelden, meent de commissie dat voor bepaling van het 'maatschappelijk gangbare' een individuele benadering de voorkeur verdient. Het stellen van algemene grenzen heeft als nadeel dat deze altijd enigszins arbitrair zijn en onvoldoende recht doen aan de persoonlijke omstandigheden van de verzekeringnemer. De maatschappelijke en financiële positie van de verzekeringnemer zou medebepalend kunnen zijn voor de grens die bij de aanvraag als 'reële behoeftegrens' gehanteerd wordt. De commissie onderkent dat nadere bestudering van de toepasbaarheid van dit criterium en van de praktische uitwerking nodig zijn.

De commissie vindt dat regelgeving nodig is voor verwezenlijking van de maatregelen ter beperking van het gebruik van erfelijke gegevens bij afsluiting van verzekeringen. Dit roept de vraag op in hoeverre het, gezien de open grenzen van Europa na 1992, noodzakelijk is hiervoor op Europees niveau regels te stellen. In dit verband signaleert de commissie de ontwikkelingen in de richting van een Europees verzekeringsrecht. Er zijn Europese richtlijnen in voorbereiding ter harmonisering van het verzekeringsrecht. Deze hebben betrekking op de vrijheid van vestiging van verzekeringsbedrijven en op het vrije verkeer van diensten. Deze rechtsontwikkeling zal bestudeerd moeten worden. Men mag aannemen dat beperkingen via zelfregulering na 1992 niet effectief zijn. Een regeling via nationale wetgeving, respectievelijk op Europees niveau, zal ook om die reden noodzakelijk zijn.

In vervolg op wat zij stelde in paragraaf 4.4.1.4 wijst de commissie er nog op dat privacyreglementering ook in de verzekeringssector dringend gewenst is. Zij meent dat de Wet persoonsregistraties, die voor de particuliere sector geen reglementsplicht kent, onvoldoende waarborgen biedt voor de

bescherming van de persoonlijke levenssfeer in verband met registratie van erfelijke gegevens over (kandidaat)verzekerden. Zij beveelt nadere regeling aan via de Algemene Maatregel van Bestuur die op grond van artikel 7 van de Wet persoonsregistraties in het vooruitzicht is gesteld.

.....

#### 4.4.2 Erfelijkheidsonderzoek en arbeid

Behalve voor verzekeringen kan erfelijke informatie ook van belang zijn bij de toegang tot arbeid (OTA83, Gev87, Ko88). De reden is, dat de reactie van de mens op belastende omgevingsfactoren, zoals die in de werksfeer kunnen voorkomen (bijvoorbeeld straling, chemische stoffen) mede wordt bepaald door in het erfelijk materiaal vastgelegde lichaamsfuncties. Te denken valt bijvoorbeeld aan herstelcapaciteit, het afweersysteem, het ontgiftigingssysteem enzovoort. Ook kunnen bepaalde erfelijke eigenschappen ('vatbaarheden') een nadeel vormen bij het verrichten van arbeid, omdat ze kunnen leiden tot gezondheidsschade bij de betrokkene. Daarnaast kunnen omgevingsfactoren een direct effect op het erfelijk materiaal uitoefenen, waardoor schade kan ontstaan bij de betrokkene zelf of diens nageslacht.

Bij dit alles dient beseft te worden dat over deze erfelijke invloeden in de werksituatie, nog maar zeer weinig bekend is. Het ontbreekt bovendien nog grotendeels aan betrouwbare testsystemen waarmee deze invloeden kunnen worden gemeten.

Een mogelijke toepassing van erfelijke kennis op het gebied van de arbeid zou erfelijkheidsonderzoek zijn bij (toekomstige) werknemers. Dit, om na te gaan of er een zodanige genetische geaardheid is, dat er een aanzienlijke kans bestaat op schade aan de gezondheid bij bepaalde soorten arbeid of bij blootstelling aan bepaalde stoffen in de arbeidsomgeving. Het resultaat van zo'n test zou beslissend kunnen zijn voor het verkrijgen van de desbetreffende functie. Daarnaast zou men via erfelijkheidsonderzoek na kunnen gaan of de te verrichten arbeid schadelijk is voor het erfelijkheidsmateriaal zelf.



Vroege onderkenning van (het gevaar voor) schade kan leiden tot interventie in de vorm van aanpassing van de arbeidsomstandigheden.

Erfelijkheidsonderzoek op het gebied van de arbeid zou dus denkbaar zijn in twee situaties:

.....

**1** als selectiemiddel bij de aanstelling; hierbij gaat het om onderzoek naar een verhoogd risico op gezondheidsschade wegens een bepaalde erfelijke aanleg. Dergelijk onderzoek zal slechts eenmaal plaatsvinden, namelijk bij sollicitatie.

.....

**2** als erfelijke 'monitoring' tijdens het dienstverband; hierbij gaat het om onderzoek naar eventuele schadelijkheid van de arbeidsomstandigheden op het erfelijkheidsmateriaal. Dergelijk onderzoek zal vaker plaatsvinden.

In hoeverre zijn deze twee toepassingen van erfelijkheidsonderzoek aanvaardbaar? Voordat de commissie op deze vraag ingaat, geeft zij eerst een korte schets van het verband tussen arbeidsgebonden aandoeningen en erfelijke aanleg.

.....

#### 4.4.2.1 Arbeidsgebonden aandoeningen en erfelijke aanleg

Het aantal arbeidsgebonden aandoeningen waarbij een erfelijke factor een rol blijkt te spelen, groeit. Meestal betreft het een gestoorde verwerking in het lichaam (bepaalde stofwisselingsprocessen) van stoffen of een abnormale reactie op een bijzondere omstandigheid, zoals zuurstofgebrek. Aanwijzingen voor een erfelijke component zijn het eenvoudigst aan te tonen als er slechts een of hooguit enkele genen in het spel zijn. Als er meer genen betrokken zijn bij een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor bepaalde uitwendige factoren in de arbeidsomgeving, zal men door de grote verscheidenheid in het erfelijk materiaal een samenhang veel moeilijker kunnen vaststellen. Bovendien kan men omgevingsfactoren en genetische factoren niet altijd gemakkelijk van elkaar onderscheiden.

Soms heeft een bepaalde genetische 'configuratie' zelfs een beschermende invloed bij ongunstige omstandigheden (bijvoorbeeld: dragerschap van sikkelcelziekte beschermt enigszins tegen malaria).

In theorie hoort bij elke erfelijke 'configuratie' een bepaalde lichamelijke belastbaarheid. Een nauwkeurige vaststelling daarvan is, gezien de vele mogelijkheden van ons lichaam zich te verdedigen tegen uitwendige factoren, waarschijnlijk niet mogelijk. Bovendien wordt niet zelden een tekortkoming in een deel van een verdedigingsmechanisme gecompenseerd in een andere deel. Zo zijn er nogal eens verschillende stofwisselingsroutes waarlangs lichaamsvreemde stoffen kunnen worden verwerkt (ontgift).

De conclusie is dan ook dat de betekenis van de erfelijke aanleg voor het verband tussen gezondheid en arbeid (nog) niet goed in maat en getal is aan te geven. Het voorspellend vermogen van erfelijkheidsonderzoek voor arbeidsgebonden aandoeningen bij individuele personen is klein. De mogelijkheden om via erfelijkheidsonderzoek arbeidsgebonden aandoeningen te voorkomen, zijn bij de huidige stand van wetenschap zeer beperkt.

.....

#### 4.4.2.2 Erfelijkheidsonderzoek en aanstellingskeuring

Het is denkbaar dat te zijner tijd genetische testmethoden worden ontwikkeld die inderdaad kunnen bijdragen aan de bescherming van de gezondheid van de werknemer. Tegenover de voordelen van voorkoming van gezondheidsschade staan echter ook bezwaren. Wanneer men van mensen verlangt dat zij zich voor het krijgen van een functie onderwerpen aan erfelijkheidsonderzoek, kan hen dat confronteren met belastende gegevens die zij niet in vrijheid gezocht hebben. Toepassing van erfelijkheidsonderzoek als selectiemethode kan voorts leiden tot uitsluiting van werknemers die voor een bepaald uitwendige factor gevoelig zijn, in plaats dat het desbetreffende arbeidsrisico wordt verlaagd en de arbeidsomstandigheden voor

alle werknemers worden verbeterd. Daarnaast kan dit selectiemiddel leiden tot een grotere ongelijkheid in de toegang tot arbeid: in toenemende mate zou men onderscheid kunnen gaan maken op grond van gegevens over een aanleg of gevoeligheid die veelal niet direct met ziekte te maken heeft. Uitsluiting voor een functie op grond van erfelijke aanleg kan ingrijpende gevolgen hebben voor de arbeidskansen van de betrokkene en bovendien van zijn familieleden. Afgezien van dit laatste, zijn de genoemde bezwaren niet specifiek voor erfelijkheidsonderzoek, maar gelden zij voor medische aanstellingskeuringen in het algemeen. Wel lijken de bezwaren zich bij toepassing van erfelijkheidsonderzoek sterker voor te doen, zeker wanneer men denkt aan het breder onderzoeken van een risico dan noodzakelijk is voor de medische geschiktheid van de functie.

De Brede DNA-Commissie wijst genetisch aanstellingsonderzoek af (BDC83): de Arbeidsomstandighedenwet eist dat de arbeid aan de mens wordt aangepast en niet omgekeerd. Een tweede argument van deze commissie is, dat de aanstellingskeuring dient om de gezondheidstoestand op het moment van het aangaan van de arbeidsovereenkomst vast te leggen; screening op dragerschap zou volgens haar niet relevant zijn. Erfelijkheidsonderzoek bij werknemers zou wel toelaatbaar zijn, als dit geheel op eigen verzoek van de (toekomstige) werknemer plaatsvindt en dus niet als selectiemiddel voor de werkgever dient.

Het onlangs verschenen rapport 'Goed gekeurd' van de Interdepartementale Werkgroep Aanstellingskeuringen (IWA) geeft als voorlopig standpunt dat tests op een bepaalde erfelijke aanleg geen deel dienen uit te maken van de aanstellingskeuring (IWA89).

.....

#### De medische aanstellingskeuring

Voor beantwoording van de vraag of er bij de aanstellingskeuring plaats is voor onderzoek naar erfelijke aanleg, is het zinvol eerst aandacht te besteden aan de plaats en de inhoud van de medische aanstellingskeuring in algemene zin. Deze moet volgens de IWA gericht zijn op de medische geschikt-

heid van de keurling voor de functie. Verder beveelt het rapport van de IWA onder meer het volgende aan:

'In een aanzienlijk aantal situaties is het ongewenst de aanstellingskeuring bij de selectie te betrekken, gezien de te gering te achten validiteit en onderscheidend vermogen ervan en mede gezien de mogelijke maatschappelijke gevolgen voor de keurling. In diezelfde situaties kan wel een intrede-onderzoek, gericht op advisering en begeleiding en dus niet gericht op selectie, gewenst zijn. Dit intrede-onderzoek dient eerst na aanstelling in de functie te worden verricht.' (...) 'De informatie welke door middel van een aanstellingskeuring, die per definitie een selectieinstrument vormt, beoogd wordt te verkrijgen, dient relevant te zijn voor de te verrichten functie en dient geen nodeloze inbreuk te maken op de persoonlijke levenssfeer en de geestelijke en lichamelijke integriteit van de keurling. Ten behoeve van situaties, waar aanstellingskeuringen wel gewenst zijn, dienen criteria te worden uitgewerkt, waaraan de toelaatbaarheid van gebruikte methoden van onderzoek kan worden getoetst. Voor een eerste gedachtenbepaling met betrekking tot deze criteria wordt hieronder een aanzet gegeven:

- (i) Het moet gaan om een belangrijk gezondheidsprobleem, met belangrijke implicaties voor (de gezondheid van) betrokkene of diens omgeving.
- (ii) De validiteit van de te gebruiken onderzoeken moet zodanig zijn dat mogelijke interpretatiefouten in verhouding staan tot de uiteindelijke doelstelling,
- (iii) Eventuele nadelen van de te gebruiken methoden van onderzoek (risico's, kosten, maatschappelijke consequenties e.d.) moeten in verhouding staan tot het na te streven doel.
- (iv) Afkeuringen zijn slechts gerechtvaardigd indien redelijkerwijs niet kan worden gevergd dat aanpassing van de belasting in de arbeid wordt aangebracht,
- (v) Wanneer onderzoeksresultaten daartoe aanleiding kunnen geven, dienen door de keurende arts afspraken te zijn gemaakt voor een adequate nazorg in de curatieve gezondheidszorg.
- (vi) De te gebruiken methoden van onderzoek moeten zich verdragen met de grondwettelijke bescherming van de persoonlijke levenssfeer of de lichamelijke of geestelijke integriteit van de keurling;.....
- (vii) De te gebruiken methoden van onderzoek mogen er niet toe leiden dat de rechtspositie van de keurling wordt aangetast.'

.....

Pe toelaatbaarheid van onderzoek naar erfelijke aanleg  
als selectiemiddel

Twee opvattingen uit het IWA-rapport spelen voor beoordeling van de vraagstelling een belangrijke rol. Allereerst de stelling dat in vele situaties, namelijk als er geen bij-

geformuleerd. Op deze criteria is geen uitzondering mogelijk: aan alle voorwaarden moet zijn voldaan, wil het onderzoek toelaatbaar zijn. De commissie meent dat de huidige methoden van onderzoek naar erfelijke aanleg zeker niet aan alle criteria voldoen. De omvang van het door erfelijke geaardheid bepaalde aandeel in arbeidsgebonden aandoeningen is nog geenszins duidelijk, zodat het belang ervan nog niet is vast te stellen. Voor slechts een zeer beperkt aantal arbeidsgebonden aandoeningen zijn daadwerkelijk genetische componenten aan te wijzen. Voor vaststelling daarvan wordt echter vaak gebruik gemaakt van indirecte tests, waarvan het onderscheidend vermogen minder dan 100 procent is. De validiteit van die tests is onvoldoende. Aan de eerste twee door de IWA voorgestelde criteria kan dus niet of slechts bij uitzondering worden voldaan.

Behalve deze inhoudelijke bezwaren tegen onderzoek naar erfelijke aanleg (die mogelijk door verbeteringen van de erfelijkheidsgenetiek in de toekomst komen te vervallen) zijn er principiële bezwaren, zoals door de IWA verwoord in het derde tot en met vijfde criterium. De commissie meent dat deze maatstaven, die voor de medische aanstellingskeuring in algemene zin *zijn* geformuleerd, aanscherping behoeven, als het gaat om onderzoek naar erfelijke aanleg. Het specifieke karakter van erfelijkheidsonderzoek heeft tot gevolg, dat zowel de individuele als de maatschappelijke bezwaren tegen 'onvrijwillig' medisch onderzoek zich extra sterk aandienen. Allereerst is de persoonlijke levenssfeer bijzonder in het geding. Zoals gezegd, meent de commissie dat men in vrijheid moet kunnen kiezen om al dan niet over zijn erfelijke geaardheid geïnformeerd te worden. Voor onderzoek naar erfelijke aanleg als selectiemethode is daarom in deze visie geen plaats. Daarnaast kunnen de maatschappelijke gevolgen van dergelijk onderzoek voor het individu (minder arbeidskansen ook op langere termijn, stigmatisering) verstrekkend zijn. Deze gevolgen kunnen ook gelden voor verwanten van de betrokkene.

De bedoelde criteria zien met name toe op de bescherming van de keurling tegen de persoonsgebonden nadelen van de

.....

onderzoeksmethode. Tegen onderzoek naar erfelijke aanleg als selectie-instrument zijn naar de mening van de commissie ook algemene maatschappelijke bezwaren aan te voeren, die ook als aan alle IWA-criteria is voldaan, kunnen blijven gelden. Zulk onderzoek vergroot de kans op het maken van ongerechtvaardigd onderscheid, bijvoorbeeld wanneer men een bepaald patroon in het erfelijkheidsmateriaal (configuratie) gaat associëren met etnische kenmerken. De vastgestelde erfelijke configuratie zou zelfs het kenmerk kunnen worden van een 'nieuwe' groepering (het 'genetisch proletariaat'). Wanneer een verhoogde vatbaarheid voor bepaalde ziekten het gezochte kenmerk vormt, zou de onderzoeksmethode kunnen leiden tot het ontstaan van kansarme groepen.

De commissie meent dan ook dat onderzoek naar erfelijke aanleg bij een aanstellingskeuring niet dient plaats te vinden. Zij heeft zich evenwel afgevraagd of er bijzondere gevallen kunnen zijn waarin het achterwegelaten van onderzoek naar erfelijke aanleg vermijdbare gezondheidsschade tot gevolg kan hebben. Een voorbeeld is een persoon uit een familie waarin de ziekte van Huntington voorkomt die solliciteert naar de functie van buschauffeur. In dit voorbeeld is er een zeer duidelijk gezondheidsbelang van zowel de betrokkene als personen voor wie hij tijdens zijn werk verantwoordelijk is (perioden van verminderde aandacht kunnen eerste verschijnselen zijn van deze ziekte). Er is bovendien een bijna 100 procent betrouwbare test om het risico vast te stellen. Daarentegen vereist deze test de bereidheid tot medewerking van familieleden, om vast te stellen welk DNA-markerpatroon in deze familie het ziekte-gen aanwijst. Daardoor is het zo goed als uitgesloten, dat een dergelijk onderzoek gevraagd mag worden bij de toegang tot arbeid. In de toekomst komen er wellicht methoden om het ziekte-gen direct bij de persoon met een verhoogd risico aan te tonen of uit te sluiten. Men kan dan verdedigen dat de nadelen van het onderzoek in verhouding staan tot het na te streven doel (bescherming van de veiligheid van derden) en dat ook aan de overige criteria kan worden voldaan.

De commissie meent - onder handhaving van de algemene

afwijzing van onderzoek naar erfelijke aanleg als selectiemethode - dat er in de toekomst slechts in zeer bijzondere situaties aanleiding kan zijn om de algemene maatschappelijke bezwaren opzij te zetten voor een aantoonbaar gezondheidsbelang (in het voorbeeld: van de passagiers). Voorwaarde blijft dat aan alle genoemde criteria volledig moet zijn voldaan. Wanneer men in het voorbeeld, alle omstandigheden in aanmerking genomen, tot deze conclusie zou komen, zou dit betekenen dat de betrokkene door de werkgever voor de keuze gesteld mag worden ofwel een test te ondergaan om zekerheid te verkrijgen, ofwel zich terug te trekken uit de sollicitatieprocedure.

De commissie beveelt aan om de aan aanstellingskeuringen te stellen voorwaarden in overeenstemming te brengen met bovenstaande conclusies. Een goede weg daartoe is de door de Interdepartementale Werkgroep (IWA) geformuleerde criteria nader uit te werken, waar nodig aan te scherpen, en aan te vullen met een algemene maatschappelijke voorwaarde dat onderzoeksmethoden niet mogen leiden tot ongerechtvaardigd onderscheid (differentiatie en discriminatie) tussen groepen in de samenleving. De commissie meent dat naleving van de voorwaarden in de praktijk dringend gewenst is. Wanneer de nodige zelfregulering niet binnen afzienbare tijd - te denken valt aan een half jaar nadat de regering een standpunt heeft ingenomen over het IWA-rapport - tot stand is gekomen, acht de commissie wetgeving alsnog noodzakelijk.

Tenslotte merkt de commissie - in navolging van de Brede DNA-Commissie - nog op, dat er geen bezwaar is tegen onderzoek naar erfelijke aanleg op eigen verzoek van de aspirant-werknemer. Deze zal wellicht zelf geïnformeerd willen worden over de kans of bepaalde factoren op het werk een verhoogd risico voor hem vormen, alvorens te beslissen of hij de functie aanvaardt. Een dergelijk onderzoek staat geheel los van de selectie; de uitslag ervan valt naar het oordeel van de commissie daarom ook buiten de mededelingsplicht.

.....

.....

Het gebruik van reeds beschikbare erfelijke informatie

Een vraag die ook bij de toegang tot verzekeringen speelt, is in hoeverre men bij aanstellingskeuringen verplicht is mededeling te doen van reeds beschikbare gegevens over erfelijke aanleg die in verband met de te verrichten functie van belang kunnen zijn (VGR79, Gev87). In het algemeen neemt men aan dat de betrokkene een zekere verplichting heeft - en hier ook zelf belang bij heeft - om de keurend arts te informeren over medische gegevens die voor de keuring van belang zijn. In verband met het recht op privacy en de afhankelijke positie van de keurling (van volledige vrijheid is geen sprake) zal die verplichting niet verder gaan dan hetgeen redelijkerwijs kan worden verlangd. Dit laatste zal uitsluitend bepaald worden door de gezondheidseisen die aan de desbetreffende functie gesteld worden. De keurling zal informatie die noodzakelijk is voor de beoordeling van de balans tussen belasting en belastbaarheid, ook wanneer dit gevoelige informatie betreft, moeten meedelen. De relatie met de medische geschiktheid voor de betrokken functie is ook hier doorslaggevend.

Hieruit volgt dat het vraagrecht van de keurend arts op dezelfde wijze begrensd is en niet verder reikt dan wat hij voor het doel van de keuring noodzakelijkerwijs moet weten. De keurend arts zal de mogelijke winst van te verkrijgen informatie moeten afwegen tegen de aantasting van de privacy van de keurling. De commissie stemt in met de stellingname verwoord door de IWA, namelijk dat de inhoud van vragen en vragenlijsten beperkt moet blijven tot, en bepaald wordt door, het doel van de aanstellingskeuring.

Hieruit volgt verder dat de keurling het recht zou moeten hebben op deugdelijke gronden beantwoording van bepaalde vragen te weigeren. De IWA bepleit een dergelijk recht, in aansluiting op de begrenzing van de wettelijke medewerkingsplicht in de sociale zekerheidsregelingen.

De commissie denkt dat het voor de betrokkene vaak moeilijk zal zijn te beoordelen en vervolgens te motiveren



waarom hij een bepaalde vraag onvoldoende relevant acht. Zij meent dat wat betreft het gebruik van reeds beschikbare gegevens bij aanstellingskeuringen, niet kan worden volstaan met de algemene stelling dat het vraagrecht beperkt behoort te zijn tot het doel van de keuring, aangevuld met een weigeringsrecht van de keurling. Naleving door de keurend arts van de voorwaarde van strikte 'doelbinding' is naar het oordeel van de commissie geboden. Wanneer zelfregulering in de praktijk niet binnen afzienbare tijd tot naleving leidt, is naar haar mening wetgeving noodzakelijk.

Indien bovenstaande regels toegepast worden, is er geen reden om voor erfelijke gegevens bijzondere regels te stellen. Hoewel genetische informatie zeer persoonlijk en gevoelig kan zijn meent de commissie dat de voorwaarde van de strikte 'doelbinding', mits feitelijk nageleefd, voldoende garanties geeft voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer. In tegenstelling tot de toegang tot verzekeringen, waarbij in beginsel ieder erfelijk gegeven relevant en daarmee voor de verzekeraar interessant kan zijn, is er bij de toegang tot arbeid sprake van een duidelijke begrenzing, gelegen in het doel van de keuring.

.....

#### 4.4.2.3 Privacy en erfelijke gegevens in het kader van de aanstelling

Een aanstaande werknemer heeft uiteraard groot belang bij een zorgvuldige omgang met erfelijke gegevens die in het kader van de aanstellingsprocedure verzameld zijn.

De IWA heeft hiervoor regels geformuleerd, opgenomen in de aanbeveling over de rechtsbescherming van de keurling (IWA89). Samengevat luiden deze als volgt: de keurling heeft recht op volledige informatie, hij moet toestemming geven voor de rapportage van de onderzoeksresultaten en voor eventuele gegevensuitwisseling, hij heeft recht op inzage en afschrift, en de gegevens mogen niet anders gebruikt en niet langer bewaard worden dan voor het doel van de keuring nodig is.

De commissie onderschrijft deze regels. Wel lijkt haar

wat betreft het mogelijke gebruik van (erfelijke) gegevens, aanscherping van de voorwaarden noodzakelijk. Op de eerste plaats zijn erfelijke keuringsgegevens voor eenmalig gebruik (de keuring) bestemd. Na de beslissing over de aanstelling is er geen grond meer om de keuringsgegevens te bewaren en in beginsel behoren deze dan vernietigd te worden. Overweegt men toch bewaring op goede gronden, zoals de gezondheidskundige begeleiding van werknemers gedurende het dienstverband, dan is er sprake van een andersoortige gegevensverzameling met een eigen doelstelling. Die doelstelling bepaalt vervolgens welke gegevens eventueel opgeslagen mogen worden, hoe lang deze mogen worden bewaard, enzovoort. De commissie acht een strikte scheiding noodzakelijk tussen de gegevens die de bedrijfsarts onder zijn hoede heeft en de (personeels)registraties van de werkgever. Voor zover de bedrijfsarts een persoonsregistratie in de zin van de Wet persoonsregistraties houdt, is hij aan deze wet gebonden. Als de bedrijfsarts de gegevens op andere wijze bewaart, zal daarop naar verwachting de toekomstige Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst van toepassing worden. In alle gevallen is de bedrijfsarts gehouden aan zijn beroepsgeheim. De commissie is van oordeel dat voor de opname van erfelijke gegevens in dergelijke gegevensverzamelingen (overeenkomstig het gestelde over privacybescherming, zie paragraaf 4.2.3) nadere regulering nodig is in verband met het toestemmingsvereiste en het recht op vernietiging. Deze regulering kan eveneens onderdeel zijn van de in voorbereiding zijnde Algemene Maatregel van Bestuur op grond van artikel 7 van de Wet persoonsregistraties. De commissie vindt het nodig dat, vooruitlopend op wettelijke maatregelen, bovengenoemde waarborgen voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van werknemers via zelfregulering verwezenlijkt worden.

.....

#### 4.4.2.4 Erfelijkheidsonderzoek en de toegang tot collectieve pensioen- en arbeidsongeschiktheidsregelingen

Bij de toegang tot collectieve pensioen- of arbeidsongeschiktheidsregelingen spelen andere belangen een rol dan bij

de toegang tot arbeid (IWA89). De te verzekeren risico's (overlijden of arbeidsongeschiktheid) hebben meestal geen verband met de functie die men verricht. De doelstelling van een verzekeringskundige keuring in het kader van de toetreding tot een dergelijke regeling is van een andere orde en vaak strijdig met het doel van een aanstellingskeuring. Zo zou in theorie bepaalde erfelijke informatie die voor de beoordeling van de medische geschiktheid van de functie volstrekt irrelevant is - en dus in het kader van de keuring niet verzameld mag worden - interessant kunnen zijn voor de beoordeling van de levensverwachting en daarmee voor de pensioenverzekeraar. Toch komt het nogal eens voor dat een aanstellingskeuring gecombineerd wordt niet een pensioenkeuring. Deze combinatie van keuringen leidt tot onduidelijkheid voor alle betrokken partijen en kan wellicht ook leiden tot onjuiste beslissingen. Het is overigens de vraag in hoeverre voor de toetreding tot een collectieve regeling een keuring aangewezen is. Anders dan bij de toetreding tot individuele arbeidsongeschiktheidsof pensioenverzekeringen, waar het de vrije keuze van de verzekeringnemer is of, en zo ja, voor welk bedrag hij zich wenst te verzekeren, is toetreding tot collectieve pensioenregelingen meestal gekoppeld aan de indiensttreding. Toetreding is onderdeel van de arbeidsvoorwaarden, de risico's van alle werknemers bij het betrokken bedrijf worden collectief verzekerd. Door de aard van deze collectieve verzekeringen zal het verschijnsel van de zelfselectie (de keuze om zich wel of niet te verzekeren en zo ja, voor welk bedrag), waarschijnlijk geen rol van betekenis spelen.

In navolging van eerdere adviezen met dezelfde strekking heeft de IWA ook op dit terrein aanbevelingen gedaan. Samengevat houden deze het volgende in. De aanstellingskeuring dient bepalend te zijn voor de aanstelling én voor de opname van de betrokkene in het pensioenfonds. Een eventuele pensioenkeuring dient niet van invloed te zijn op de aanstelling in een nieuwe functie. Een pensioenkeuring moet daarom in de wervings- en selectieprocedure achterwege blijven. Een pen-

sioenkeuring zal slechts zelden, bijvoorbeeld bij een aangetoond zelfselectie-effect, gewenst zijn. De IWA acht het risico van zelfselectie echter gering en betwijfelt het nut van de pensioenkeuring, ook gelet op het doorgaans geringe voorspellende vermogen ervan althans wat betreft individuele personen.

De commissie onderschrijft ook deze aanbevelingen van de IWA. Nu er gezien de aard van de collectieve pensioenregelingen geen overtuigende argumenten zijn om een medische keuring als voorwaarde te stellen voor de toegang tot dergelijke pensioenregelingen, is in dit kader de vraag naar de toelaatbaarheid van onderzoek naar erfelijke aanleg of het gebruik van reeds beschikbare erfelijke gegevens irrelevant.

De commissie vindt het nodig dat genoemde aanbevelingen van de IWA op korte termijn in de praktijk gerealiseerd worden. Als dit niet binnen afzienbare tijd via zelfregulering geschiedt, acht zij wetgeving noodzakelijk. Als in bijzondere gevallen, zoals bij een aangetoond zelfselectie-effect, een keuring toch wordt doorgevoerd, horen daarbij volgens de commissie de uitgangspunten te gelden die zij formuleerde voor de toegang tot individuele verzekeringen. Zij verwijst hiervoor naar paragraaf 4.4.1.

.....

#### 4.4.2.5 Erfelijke 'monitoring' (bewaking)

Onder dit begrip kan men verstaan de vroege vaststelling van de gezondheidsschade bij werknemers tijdens de dienstbetrekking door middel van chromosoom- of DNA-onderzoek (Ja86). Het gaat hierbij niet om onderzoek naar erfelijke aanleg, maar om het zoeken naar effecten van de arbeidsomgeving op het erfelijk materiaal van de betrokken werknemer.

De commissie volstaat hier met enkele opmerkingen. In het kader van de bedrijfsgezondheidskundige begeleiding van werknemers kan men onderzoeksmethoden gebruiken voor bepaling van omgevingseffecten die een voorbode van schade kunnen zijn. Er is in het algemeen geen bezwaar tegen een meer continue

bedrijfsgeneeskundige begeleiding van werknemers, zolang deze plaatsvindt op vrijwillige basis. Het door de IWA voorgestelde vrijwillige intrede-onderzoek kan het startpunt vormen voor de begeleiding. Deze begeleiding dient gepaard te gaan met primaire preventie van gezondheidsschade (door verbetering van arbeidsomstandigheden) en mag daarvoor niet in de plaats komen. Als men geen negatieve effecten vindt bij erfelijke 'monitoring', mag men daaruit niet concluderen dat de arbeidsomstandigheden in orde zijn. Misschien ten overvloede: ook immateriële omgevingsfactoren kunnen van invloed zijn op de gezondheid van de werknemer. Als men wel gezondheidseffecten vindt, dan moet de eerste stap zijn een verbetering van de arbeidsomstandigheden.

In beginsel zou ook chromosoom- of DNA-onderzoek een plaats kunnen hebben in deze gezondheidsbewaking. De commissie meent echter dat terughoudendheid geboden is, 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 beveelt aan het Gezondheidsraadadvies Mutageniteit van chemische stoffen (GR81) te doen herzien.

De Gezondheidsraad overweegt overigens om op dit vlak een nieuw advies uit te brengen, met speciale aandacht voor de mogelijkheden en beperkingen van de diverse tests.

.....

#### 4.4.3 Vrij reizigersverkeer.

Tenslotte vraagt de commissie nog aandacht voor het gevaar dat bekendheid met erfelijke risico's kan leiden tot belemmeringen in het vrije reizigersverkeer. Het vermoeden bestaat dat sommige landen erfelijke informatie vragen in het kader van verstrekking van visa. Wanneer de aanvrager bepaalde erfelijke risico's loopt, zou hem een visum geweigerd worden. De commissie acht zo'n gang van zaken onaanvaardbaar. Als inderdaad sprake blijkt te zijn van discriminerende maatregelen op grond van erfelijke aanleg, is het wenselijk dat in het internationale verkeer de nodige stappen worden genomen om dit soort belemmeringen op te heffen.

.....

.....

4.5 Toekomstige mogelijkheden

De commissie besprak in hoofdstuk 3 verschillende wetenschappelijke ontwikkelingen. Hieronder besteedt zij aandacht aan de niet-medische aspecten daarvan.

.....

4.5.1 Pre-implantatiediagnostiek en de beschermwaardigheid van het pre-embryo

Sterk in de belangstelling staat momenteel het diagnostisch onderzoek op erfelijke afwijkingen bij het menselijke pre-embryo, buiten de baarmoeder. Over deze pre-implantatie diagnostiek schreef de commissie in paragraaf 3.4.2 het volgende. Deze techniek moet het in de toekomst mogelijk maken om zeer prille embryo's (pre-embryo's) te onderzoeken op bepaalde erfelijke afwijkingen, om vervolgens alleen die pre-embryo's in de baarmoeder te plaatsen die vrij zijn van de betrokken afwijking. Aan pre-implantatie diagnostiek zijn mogelijke voordelen verbonden boven het gebruikelijke onderzoek (later) tijdens de zwangerschap. Bij pre-implantatie diagnostiek verwijdert men bij het pre-embryo een of meer cellen ten behoeve van erfelijkheidsonderzoek. Pre-implantatie diagnostiek is nog experimenteel. Met name staat nog niet vast of afname van de cellen de verdere ontwikkeling van het pre-embryo schaadt. Voor beantwoording van die vraag is het wellicht nodig wetenschappelijk onderzoek te doen bij menselijke pre-embryo's.

In deze paragraaf richt de commissie zich op de vraag of experimenteel onderzoek gericht op de ontwikkeling van betrouwbare en veilige methoden van pre-implantatie diagnostiek moreel en juridisch toelaatbaar is. De meeste ethici gaan ervan uit dat het pre-embryo, hoe pril dit menselijk leven ook is, een intrinsieke waarde bezit. Er bestaat echter in onze samenleving groot verschil van mening over de mate waarin het pre-embryo beschermwaardig is. Sommigen verdedigen dat het even beschermwaardig is als een baby of een volwassen mens.

Hoewel deze mensen niet ontkennen dat een pre-embryo biologisch verschilt van een pasgeborene, achten zij dit verschil moreel irrelevant. Anderen zijn van mening dat er sprake is van een toenemende graad van beschermwaardigheid naarmate het ongeboren leven zich verder ontwikkelt.\*

Juridisch gezien treedt de mens pas door de geboorte, als drager van subjectieve rechten, in de rechtsgemeenschap; komt de vrucht dood ter wereld, dan wordt hij zelfs geacht nooit te hebben bestaan. De niet-geboren vrucht is ook niet begrepen onder het Europese Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de fundamentele vrijheden. Artikel 2 van het Burgerlijk Wetboek onderstreept het juridisch karakter van de geboorte. Dat de vrucht voor het recht niet als persoon wordt erkend, betekent overigens niet dat hij geen enkele status heeft, ook al is dit (nog) niet wettelijk vastgelegd. De vrucht heeft in vergelijking met de organen van het moederlijk lichaam een andere (zelfstandiger) status. In de juridische literatuur spreekt men wel van de status nascendi van de vrucht, die begint met de innesteling in de baarmoeder.

Men zou de positie van het embryo voorafgaande aan de innesteling (we spreken dan van pre-embryo) volgens de juridische literatuur kunnen omschrijven als de zogeheten status potentialis (Le88). Het pre-embryo is nog niet in de status nascendi, maar bezit wel een vermogen tot ontwikkeling dat afzonderlijke geslachtscellen niet hebben. In de gedachte van de progressieve beschermwaardigheid van het ongeboren leven verdient het embryo in de status potentialis een zekere bescherming, die echter minder hoeft te zijn dan die van de ingenestelde vrucht in statu nascendi. Ten aanzien van de duur van de status potentialis ligt het voor de hand geen onderscheid te maken tussen het pre-embryo in vivo (in de baarmoeder) en in vitro (bij reageerbuisbevruchting).

.....  
\* De term 'beschermwaardigheid' is ingeburgerd. In plaats van een 'toenemende beschermingwaardigheid' zou men ook van een 'toenemende intrinsieke waarde' kunnen spreken.

De commissie heeft geen eensluidende mening over de ethische vraag naar de beschermwaardigheid van het pre-embryo. In meerderheid is zij van oordeel dat sprake is van een progressieve (toenemende) beschermwaardigheid van het ongeboren leven. De beschermwaardigheid van het pre-embryo wordt in deze opvatting enerzijds bepaald door zijn menselijke oorsprong en door zijn vermogen uit te groeien tot een kind, maar anderzijds door het gegeven dat de mogelijke ontwikkeling tot kind nog maar net is begonnen. Uitgaande van een toenemende beschermwaardigheid van het ongeboren leven, verdient dit leven meer bescherming naarmate het zich verder heeft ontwikkeld.

Eén commissielid meent evenwel, dat de foetus, laat staan het pre-embryo, juist meer beschermwaardig is dan een volwassene of een volgroeid kind, die op eigen benen kunnen staan.

Voor beoordeling van de toelaatbaarheid van experimenteel onderzoek voor het ontwikkelen van pre-implantatie diagnostiek bij de mens is inzicht van belang in de ontwikkelingen van de prenatale diagnostiek in de afgelopen twintig jaar. In het prenataal onderzoek streeft men naar het stellen van een diagnose op een zo vroeg mogelijk moment in het ontwikkelingsproces van de vrucht (zodat een eventueel afbreken van de zwangerschap zo vroeg mogelijk kan geschieden). Deze tendens spoort met de opvatting over toenemende beschermwaardigheid. Aanvankelijk was prenatale diagnostiek alleen via vruchtwateronderzoek omstreeks de zestiende tot achttiende zwangerschapsweek mogelijk; nu is er de vlokentest waarmee vanaf de tiende week chromosoomonderzoek, biochemisch onderzoek en DNA-analyse mogelijk is. In de gedachtengang van toenemende beschermwaardigheid betekent pre-implantatie diagnostiek opnieuw een belangrijke stap in de goede richting (namelijk naar afnemende beschermwaardigheid). Zoals aan de ontwikkeling van de vruchtwateranalyse en de vlokentest technische problemen kleefden, is dat ook het geval bij de pre-implantatie diagnostiek. Dit geldt in het bijzonder de kans op door de techniek veroorzaakte afwijkingen. Wat wij weten over de veiligheid van vrucht-



.....

wateronderzoek en vlokcentest is voornamelijk gebaseerd op dierproeven vooraf, en op epidemiologisch onderzoek bij de mens achteraf. Dat zal ook zo zijn voor pre-implantatie diagnostiek, maar enig onderzoek bij menselijke vruchten is wellicht nodig.

.....

Gebruik van overtollige pre-embryo's en speciaal gekweekte pre-embryo's

Voor zover men experimenten gericht op de ontwikkeling van pre-implantatie diagnostiek toelaatbaar acht, is het juridisch niet van belang of dit met overtollige pre-embryo's wordt gedaan of dat de benodigde pre-embryo's ten behoeve van het onderzoek tot stand worden gebracht. De oorsprong van het pre-embryo is niet van invloed op de juridische status ervan. Dat zegt uiteraard niets over de vraag of het juridisch geoorloofd is pre-embryo's kunstmatig te doen ontstaan; het recht zwijgt hier.

Ethisch gezien bestaat er een verschil in opvatting over enerzijds experimenten met overtollige pre-embryo's en anderzijds de totstandbrenging van pre-embryo's uitsluitend voor dergelijk onderzoek. In het eerste geval maakt men instrumenteel gebruik van pre-embryo's die bij een onvruchtbaarheidsbehandeling tot stand zijn gebracht maar niet (langer) voor implantatie in aanmerking komen. In het andere geval is het van meet af aan de bedoeling om pre-embryo's instrumenteel te gebruiken; tevoren staat vast dat deze niet in de baarmoeder zullen worden ingebracht.

Eén lid van de commissie heeft principiële bezwaar tegen beide vormen van experimenten met pre-embryo's. De overige leden van de commissie denken uiteenlopend over de vraag of het verschil tussen het gebruik van overtollige pre-embryo's enerzijds en het doen ontstaan van pre-embryo's voor onderzoek anderzijds, moreel gezien zo zwaar weegt, dat het eerste wel en het laatste niet aanvaardbaar is. Een aantal leden meent dat het doen ontstaan van pre-embryo's voor experimenteel onderzoek niet te rijmen is met de beschermwaardig-

.....

heid van de vrucht, omdat deze volledig voor instrumenteel gebruik tot stand wordt gebracht. Tegen gebruik van overtollige pre-embryo's hebben zij minder of geen bezwaar, omdat deze toch worden vernietigd. Andere leden achten beide vormen van experimenteel onderzoek aanvaardbaar; dit geldt in het bijzonder wanneer, zoals eerder aangegeven, het onderzoek plaatsvindt in het kader van een concrete hulpvraag.

Voor zover experimenten met embryo's in de hier bedoelde context toelaatbaar worden geacht, moet volgens de desbetreffende leden van de commissie ten minste aan de volgende voorwaarden worden voldaan, zoals geformuleerd in het Gezondheidsraadadvies Kunstmatige voortplanting (GR86):

.....

Inhoudelijke voorwaarden:

- de gewenste kennis kan niet op een ander manier worden verkregen (bijvoorbeeld door dierproeven);
- het doorkweken van het pre-embryo mag niet langer worden voortgezet dan voor beantwoording van de in het onderzoeksprotocol geformuleerde vraag noodzakelijk is. De maximum duur is 14 dagen, afgezien van de tijd dat het ontwikkelingsproces wordt stilgelegd, zoals door invriezen.
- pre-embryo's die in experimenten zijn bestudeerd mogen niet meer gebruikt worden voor implantatie.

.....

Procedurele voorwaarden

De bedoelde leden van de commissie menen dat voorafgaand aan het experiment de goedkeuring moet zijn verkregen van degenen van wie de voortplantingscellen afkomstig zijn, evenals een positief oordeel van de medisch-ethische commissie van de betreffende instelling en van de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO), ondergebracht bij de Gezondheidsraad. Dit is in de geest van bovengenoemd advies van de Gezondheidsraad (GR86).

.....

#### 4.5.2 Gentherapie

In paragraaf 3.4.3 besprak de commissie de wetenschappelijke aspecten van ingrepen in het genoom. In deze paragraaf

gaat zij in op andere aspecten. Men kan bij ingrepen in het genoom onderscheid maken tussen veranderingen met een therapeutisch doel en die zonder therapeutisch doel. Onder therapeutische ingrepen verstaat de commissie handelingen die erfelijke aandoeningen verhelpen. Voor recessief erfelijke ziekten betekent dit de introductie van een 'gezonde' kopie van het gen in cellen waarin één (bij geslachtsgebonden ziekten) of twee afwijkende genen (bij autosomaal recessieve ziekten) aanwezig zijn. In het geval van een dominante afwijking zal het ziekteverwekkende gen moeten worden uitgeschakeld.

Onder niet-therapeutisch genetisch ingrijpen verstaat de commissie het stimuleren van de werking van een gezond gen of het inbrengen van nieuwe genen, zonder dat voorkoming van ziekte het oogmerk is (met andere woorden: een eugenetische doelstelling). Beide vormen van ingrijpen zouden in theorie zowel in lichaamscellen als in de kiembaan (bij voortplantingscellen of pre-embryo's) kunnen plaatsvinden. In de praktijk is zeker het laatste geen reële mogelijkheid. Voor zover genetisch ingrijpen zou plaatsvinden bij het pre-embryo bestaat er een duidelijke samenhang met wat besproken is in de vorige paragraaf. In de eerste plaats zal men voor het aanbrengen van gerichte veranderingen in het genoom van het pre-embryo eerst gendiagnostisch onderzoek verrichten. Pre-implantatie diagnostiek van erfelijke afwijkingen is dus een noodzakelijke voorwaarde voor kiembaan-gentherapie. Ten tweede zal de eventuele introductie van kiembaan-gentherapie in de kliniek, evenals de introductie van pre-implantatie diagnostiek, vermoedelijk vragen om voorafgaand niet-therapeutisch onderzoek met menselijke pre-embryo's, gericht op het vergaren van kennis over de veiligheid van deze therapie. Voor de 'normatieve' aspecten van dergelijk experimenteel onderzoek verwijst de commissie naar de vorige paragraaf.

Ook kan men denken aan vormen van genetisch ingrijpen zonder een van de genoemde oogmerken, in het kader van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.

.....

.....

Gezien de mogelijk vergaande consequenties van eventuele ingrepen in het genoom is in binnen- en buitenland een discussie op gang gekomen over de maatschappelijke aanvaardbaarheid van deze technieken (PC82, OTA84, F185, Fr85, GR86, Ro86, Ca87, La87, He87, EMRC88, Le88, We88a, We89). Zo stelde bijvoorbeeld de Raad van Europa zich in 1982 zeer terughoudend op. Alleen bepaalde therapeutische ingrepen in het genoom werden onder voorwaarden toelaatbaar geacht.

In de Verenigde Staten bracht de President's Commission in 1982 een rapport uit, waarin de voorwaarden zijn geformuleerd waaraan moet zijn voldaan voordat voor experimenten met somatische gentherapie bij mensen, toestemming kan worden verleend (PC82). Toetsing van experimenten zal volgens deze commissie moeten plaatsvinden door commissies op verschillende niveaus.

In ons land stelde de Brede DNA-Commissie (1983) dat gentherapie op orgaanniveau in beginsel geen nieuwe ethische problemen opwerpt (BDC83); deze commissie wees het aanbrengen van veranderingen in het genoom van de kiemcel af. Het Gezondheidsraadadvies Kunstmatige voortplanting sprak de verwachting uit dat de eerste toepassingen van somatische gentherapie binnen enkele jaren zouden starten (GR86); kiembaan-gentherapie werd voorlopig ontoelaatbaar geacht wegens het grote risico op mutagenese en de geringe zekerheid over de effectiviteit van deze therapie.

In 1988 gaven de Medical Research Councils van elf Europese landen, waaronder Nederland, aanbevelingen over gentherapie (EMRC88). Kiembaan-gentherapie achtte men niet aanvaardbaar. Alleen somatische gentherapie zou moeten worden overwogen. Experimenten met somatische gentherapie bij de mens achtte men echter niet gerechtvaardigd zolang aan de techniek nog zeer veel risico's zijn verbonden.

.....

#### Somatische gentherapie

De therapie bestaat in theorie in het corrigeren van de afwijking door toevoeging of uitschakeling van genkopieën

in lichaamscellen met uitzondering van de geslachtscellen, bijvoorbeeld in de bloedvormende cellen van het beenmerg (zie ook paragraaf 3.4.3). Vanwege het blijvende karakter van de verandering is er een analogie met de orgaantransplantatie.

Van somatische genterapie kan gezegd worden dat het een technisch gecompliceerde behandelingsmethode is, die de kwaliteit van de gezondheid aanzienlijk zou kunnen vergroten. Het effect van de behandeling blijft beperkt tot de individuele patiënt. Het ondergaan van deze behandeling kan daarom gezien worden als een zaak van persoonlijke zelfbeschikking. Er is geen principieel verschil met gangbare behandelingsmethoden, zoals bijvoorbeeld orgaantransplantatie.

Somatische genterapie bevindt zich op dit moment in een experimenteel beginstadium. Op het moment dat men overweegt experimenten met genterapie bij de mens te starten, zullen deze experimenten in ons land op de eerste plaats vallen onder de regels voor medische experimenten met mensen. Dit betekent onder meer dat de experimenten aan de geëigende zorgvuldigheidseisen moeten voldoen, dat alle regels ten aanzien van de rechten van de patiënt moeten worden nagekomen en dat de experimenten een positief oordeel behoeven van een medisch-ethische commissie. De commissie meent echter dat vanwege de in paragraaf 3.4.2 beschreven risico's voor somatische genterapie, zolang deze het experimentele stadium niet ontgroeid is, extra voorwaarden moeten gelden, zowel procedureel als inhoudelijk. De toetsing van voorgestelde experimenten dient naar haar oordeel dan ook plaats te vinden bij de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO), die bij ministerieel besluit onlangs is ingesteld en ondergebracht bij de Gezondheidsraad. Daarnaast acht de commissie tijdens het onderzoek blijvend toezicht op de naleving van het protocol gewenst. Het wetsontwerp Medische experimenten voorziet in deze mogelijkheid via de zogenoemde Centrale commissie.

Bij de toetsing van voorgenomen experimenten zullen de wetenschappelijke aanvaardbaarheid en de veiligheid bijzonder zwaar moeten wegen en daarom aan strenge voorwaarden moeten

voldoen. Deze voorwaarden houden onder meer in dat door middel van dierproeven of celkweekexperimenten een grote mate van zekerheid moet zijn verkregen dat:

- bij inbrengen van het 'gezonde' gen of het uitschakelen van het 'zieke' gen geen ongewenste veranderingen optreden in (de expressie van) de aanwezige genen van de bewerkte cellen. Hierbij moet worden gedacht aan veranderingen die kankerprocessen op gang brengen of bevorderen of anderzins de interne huishouding van cellen of weefsels verstoren;
- het bewerkte gen het gewenste expressie-patroon vertoont.

Wanneer het experimentele stadium gepasseerd is, dat wil zeggen de risico's tot een aanvaardbaar niveau zijn teruggebracht en een redelijke kans op succes verzekerd is, verschilt somatische gentherapie naar het oordeel van de commissie niet belangrijk van andere medische behandelingsmethoden. Uiteraard gelden ook hier de algemeen aanvaarde regels rondom de geneeskundige behandeling, zoals de informatieplicht en het toestemmingsvereiste.

.....

#### Kiembaan-gentherapie\_

Deze vorm van gentherapie (zie ook paragraaf 3.4.3) is gericht op het tot stand brengen van genetische veranderingen in geslachtscellen of bij het embryo. Kiembaan-gentherapie reikt dus verder dan somatische gentherapie: de aangebrachte verandering kan worden overgedragen op het nageslacht. Daarmee is gentherapie op dit niveau niet alleen een zaak van persoonlijke zelfbeschikking, maar ook van beschikking over het toekomstige kind en diens nageslacht. De verantwoordelijkheid van de levende generatie voor toekomstige generaties is hier aan de orde.

Ook bij kiembaan-gentherapie is het oogmerk het wegnemen van ziekte. Kiembaan-gentherapie lijkt 'efficiënter' dan gentherapie op lichaamsniveau: het wegnemen van de ziekte kan zich vanwege de overdraagbaarheid van de aangebrachte verandering over volgende generaties uitstrekken.

Bij een beoordeling van de aanvaardbaarheid van kiembaan-gentherapie spelen verschillende aspecten een rol.

Een eerste aandachtspunt betreft het 'recht om een niet door gericht menselijk ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven'. De Raad van Europa bepaalde in 1982 dat het respect voor de waardigheid van de menselijke persoon vraagt om de erkenning van een dergelijk recht (CE82). De Raad voegde hier echter onmiddellijk aan toe, dat therapeutisch ingrijpen in de kiembaan niet als een schending van dit recht kan worden gezien. In recente literatuur wordt deze redenering soms afgevoerd en ook kiembaan-gentherapie 'a priori' veroordeeld als strijdig met de menselijke waardigheid van toekomstige personen (Ca87, LÖ85). De commissie acht deze 'a priori' veroordeling van kiembaan-gentherapie onhoudbaar, omdat deze therapie in theorie veeleer als een vorm van respect voor de menselijke waardigheid kan worden gezien.

In theorie biedt kiembaan-gentherapie de mogelijkheid om ernstig lijden bij toekomstige individuen te voorkomen. Een groot probleem van genetisch ingrijpen in de kiembaan is echter dat de gevolgen ervan niet of nauwelijks kunnen worden overzien. Uit dierexperimenteel onderzoek is inmiddels gebleken dat de risico's voor het nageslacht, dat zich uit de bewerkte embryo's ontwikkelt, thans nog aanzienlijk zijn. De bewerkte embryo's ontwikkelen zich zelden tot levensvatbare nakomelingen; bovendien blijken de jongen die levend worden geboren regelmatig, ernstige afwijkingen te hebben, (waarschijnlijk) ten gevolge van de genetische ingreep. Ook bestaan mogelijk gezondheidsrisico's op langere termijn. Zo is het heel wel denkbaar dat als gevolg van de (mislukte) ingreep de kans op kanker in volgende generaties toeneemt.

De risico's van kiembaan-gentherapie maken dat de introductie ervan in de kliniek naar de mening van de commissie (minstens voorlopig) volstrekt onverantwoord is.

Mocht uit verder dierexperimenteel onderzoek blijken dat de risico's voor de nakomelingen aanzienlijk kunnen worden

beperkt, dan zou men volgens sommige auteurs eventueel kunnen overwegen om via niet-therapeutisch laboratoriumonderzoek met veranderde menselijke embryo's, meer zicht te krijgen op de risico's van kiembaan-gentherapie voor toekomstige kinderen. De visie die de commissie in de vorige paragraaf gaf op dergelijk onderzoek voor de ontwikkeling van pre-implantatie diagnostiek, is hier analoog van toepassing. De commissie betwijfelt overigens of dergelijk voorafgaand onderzoek met menselijke embryo's voldoende betrouwbare conclusies over de risico's van kiembaan-gentherapie - vooral ook de risico's op lange termijn - toelaat.

Voor (voorlopig nog volstrekt theoretische) toepassing van kiembaan-gentherapie zal eerst pre-implantatie diagnostiek moeten zijn verricht (deze vorm van diagnostiek is, zoals gezegd, in ontwikkeling). Het aantonen van het erfelijk defect moet immers voorafgaan aan het herstellen ervan. In bijna alle gevallen zullen uit de voortplantingscellen van het betrokken echtpaar behalve defecte pre-embryo's ook pre-embryo's ontstaan die vrij zijn van de gevreesde afwijking. Tegen deze achtergrond rijst, mede gezien de (extra) risico's van kiembaan-gentherapie, die ook na gedegen vooronderzoek niet kunnen worden uitgesloten, de vraag of het in de baarmoeder plaatsen van uitsluitend die embryo's die vrij zijn van de gezochte afwijking, niet de voorkeur verdient boven het toepassen van kiembaan-gentherapie bij de defecte pre-embryo's. Hiertegen zou kunnen worden ingebracht dat selectieve implantatie van embryo's betekent, dat men de zieke embryo's vernietigt terwijl het verhelpen van de afwijking de vernietiging van de deze embryo's voorkomt. Aan welke optie men de voorkeur geeft, zal afhangen van de vraag wat prioriteit verdient: het vermijden van extra gezondheidsrisico's voor het nageslacht of het bevorderen van de ontwikkelingskansen van ieder afzonderlijk al dan niet gezond embryo.

Een volgend punt is dat men bij ingrijpen in het erfelijkheidsmateriaal van de kiembaan geen scherpe grenzen kan trekken tussen therapeutische en niet-therapeutische oogmer-



ken. Hierdoor is het moeilijk om misbruik van verworven kennis voor niet-therapeutische doeleinden te voorkomen. Andere bezwaren tegen genetisch ingrijpen in de kiembaan betreffen de aantasting van de natuurlijke verscheidenheid van mensen, de onzekere gevolgen voor de biologische evolutie van de mensheid en de onmogelijkheid eenmaal aangebrachte veranderingen terug te draaien. In de volgende paragraaf formuleert de commissie haar standpunt over niet-therapeutische genetische manipulatie.

Alle overwegingen rond kiembaan-gentherapie in aanmerking genomen ziet de commissie in de vele nog bestaande onzekerheden rond de veiligheid van deze therapie voldoende reden om te pleiten voor een moratorium binnen de beroepsgroep voor experimenten met kiembaan-gentherapie bij de mens.

.....

#### 4-5.3 Genetisch ingrijpen zonder therapeutisch doel

In deze paragraaf bespreekt de commissie de aanvaardbaarheid van genetische manipulatie zonder therapeutisch doel.

##### Niet-therapeutische ingrepen in lichaamscellen

Het is in theorie denkbaar dat in de toekomst lichaamscellen kunnen worden 'gemodificeerd' voor niet-therapeutische doeleinden. Voor de beoordeling daarvan is het onderscheid tussen preventie en positieve eugenetica van belang. Wat betreft preventie is het niet uit te sluiten dat door het ingrijpen in beenmergcellen de verhoogde kans van sommige mensen op het krijgen van kanker kan worden verkleind. En wanneer de kans dat een HIV-seropositief individu AIDS krijgt, mede zou zijn bepaald door een genetische factor, zou het wellicht mogelijk zijn deze kans te verkleinen door deze factor te veranderen of uit te schakelen. De commissie acht dergelijke, nog volledig theoretische, toepassingen niet bij voorbaat onaanvaardbaar; hoewel geen ziekte wordt weggenomen, kan de kans dat iemand een ernstige ziekte krijgt wellicht aanzienlijk worden verkleind. Mochten experimentele preventieve genetische ingrepen in lichaamscellen in de toekomst een reële optie lijken, dan dient de beoordeling daarvan, net als van experimen-

ten met somatische gentherapie, plaats te vinden op basis van een afweging van de voor- en nadelen (gezondheidsrisico's) voor het desbetreffende individu.

De commissie benadrukt dat van preventieve genetische ingrepen in lichaamscellen, zeker als het gaat om (risico's op) afwijkingen die door meer factoren zijn bepaald, momenteel geen hoge verwachtingen mogen worden gekoesterd. De toepassing van dergelijke ingrepen is, gezien de huidige stand van de wetenschap, nog niet aan de orde.

Eugenetisch ingrijpen in lichaamscellen is naar de mening van de commissie moeilijk voor te stellen. Zij is van mening dat, mochten dergelijke ingrepen in de toekomst eventueel mogelijkheid blijken, grote terughoudendheid op zijn plaats is. Dergelijke ingrepen hebben niet alleen niets meer met geneeskunde te maken, maar kunnen bovendien (gezonde) personen aan ernstige gezondheidsrisico's blootstellen zonder dat daar voor de betrokkenen evidente (gezondheids-)voordelen tegenover staan.

.....

#### Niet-therapeutisch ingrijpen in de kiembaan

Over de eventuele aanvaardbaarheid van niet-therapeutische genetische ingrepen in de kiembaan merkt de commissie het volgende op. De hierboven genoemde bezwaren tegen toepassing van kiembaan-gentherapie bij de mens gelden nog sterker voor genetisch ingrijpen in de kiembaan met een niet-therapeutisch oogmerk. Zou men kiembaan-gentherapie veilig kunnen toepassen - hetgeen (minstens voorlopig) geenszins het geval is - dan zou dit in principe ethisch en juridisch aanvaardbaar zijn, juist vanwege het therapeutische oogmerk ervan. Het wegnemen van ziekte rechtvaardigt in principe het ingrijpen in het erfelijkheidsmateriaal, zelfs als dit definitieve gevolgen heeft voor het nageslacht. Waar deze grond aan genetisch ingrijpen in de kiembaan ontbreekt, is de commissie van oordeel dat dergelijke ingrepen niet aanvaardbaar zijn. Dit geldt vooral voor ingrepen in de kiembaan met een positief-eugenetisch oogmerk. Het komt onze generatie niet toe naar geloven te beschikken over het genetisch patroon van het nageslacht.

Het 'kweken' van individuen met door ons hooggewaardeerde kenmerken zou een onrechtmatige machtsuitoefening over volgende generaties zijn.

Slechts voor zover niet-therapeutisch genetisch ingrijpen in de kiembaan aantoonbaar de preventie van ziekten (door middel van het corrigeren van genetisch bepaalde predisposities voor ziekten) ten doel zou hebben - en bovendien zonder gezondheidsrisico's op korte en lange termijn zou kunnen plaatsvinden - zou een heroverweging van dit afwijzende standpunt in de rede kunnen liggen.

Namens de commissie,



drs GMWR de Wert,  
Secretaris



prof mr dr HDC Roscam Abbing,  
voorzitter



mr ETM Olsthoorn-Heim,  
Secretaris

.....

.....

BIJLAGE 1

.....

Erfelijkheid en ziekte

UU: Gezondheidsraad. Het gen en de geneeskunde. Rapport opgesteld door G Feenstra. Den Haag 1988

De Gezondheidsraad schatte in 1977 dat in het eerste levensjaar de helft, en tot het vijftiende jaar twintig procent, van alle sterfte in verband staat met een erfelijke afwijking. Jaarlijks komen in Nederland ongeveer tienduizend kinderen met een lichte of ernstige erfelijke ziekte of aangeboren afwijking ter wereld.

Bij erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen gaat het om aandoeningen met verschillende grondslag. De aangeboren afwijkingen, te omschrijven als defecten die meteen bij de geboorte vast te stellen zijn kunnen een erfelijke oorzaak hebben, maar dat hoeft niet altijd het geval te zijn. Belangrijke uitzonderingen vormen bijvoorbeeld de defecten aan de foetus die het gevolg zijn van gebruik van alcohol of geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, of afwijkingen veroorzaakt door een infectie tijdens de zwangerschap (rode hond, toxoplasmose).

Omgekeerd kan men zeggen dat erfelijke ziekten ook altijd aangeboren zijn, zij het dat ze lang niet altijd meteen na de geboorte tot uiting komen. Sommige erfelijke aandoeningen manifesteren zich pas op volwassen leeftijd. De ziekte van Huntington bijvoorbeeld, een ernstige aandoening van het ze-

nuwstelsel, komt doorgaans pas na het dertigste of veertigste levensjaar tot uiting.

Erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen kunnen het gevolg zijn van een fout in aantal of vorm van de erfelijkheidsdragers (de chromosomen) of van een fout in een of meer afzonderlijke erfelijke eigenschappen (de genen).

Het erfelijk materiaal van de mens is aanwezig in elke cel. Het is gerangschikt in 46 chromosomen, die samen 23 paren vormen. Op een na zijn alle paren zogeheten 'autosomen' (niet-geslachtschromosomen); het 23e paar bevat de chromosomen die bepalend zijn voor het mannelijk of vrouwelijk geslacht. Vrouwen hebben twee zogenoemde X-chromosomen, mannen een combinatie van één X- en één Y-chromosoom.

Een bekend voorbeeld van een chromosoomafwijking is het syndroom van Down (mongolisme), berustend op de aanwezigheid van drie in plaats van twee exemplaren van chromosoom 21. Deze afwijking wordt veroorzaakt door een fout bij de delingsprocessen in de geslachtscellen, die aan de bevruchting vooraf zijn gegaan. Die fout treedt meestal op in de vrouwelijke eicel, en vaker naarmate de vrouw ouder is. Maar ook delingsfouten in de mannelijke zaadcel kunnen bijdragen aan het ontstaan van het syndroom van Down.

De chromosomen tellen samen minstens vijftigduizend genen. Een gen is te beschouwen als de basiseenheid van het erfelijkheidsmateriaal DNA, die de boodschap (code) bevat voor een bepaalde eigenschap van het individu. De erfelijke ziekten kunnen veroorzaakt worden door een defect in één gen of door een defect in meer genen tegelijk.

Van de genoemde ziekten die op een afwijking in één gen berusten, de zogenoemde monogene aandoeningen, zijn er tot nu toe bijna vierduizend\* beschreven. Ieder voor zich zijn deze afwijkingen zeldzaam. Samen zorgen ze er echter voor dat één op de honderd pasgeborenen getroffen wordt.

.....

\* Inmiddels meer dan 4000.

De groep van monogene aandoeningem wordt onderverdeeld naar het patroon van overerving van het afwijkende gen. Overervingspatronen zijn ofwel dominant ofwel recessief. Bij dominante overerving overheerst de afwijkende eigenschap over de normale. De aanwezigheid van het afwijkende gen bij één van de ouders is al voldoende om de ziekte te kunnen doorgeven; de kinderen hebben een kans van 50 procent om het afwijkende gen te erven. Een recessieve eigenschap komt daarentegen alleen tevoorschijn als beide (gezonde) ouders elk hetzelfde afwijkende gen bezitten; de kans dat zij beiden het afwijkende gen aan een kind doorgeven is 25 procent.

Daarnaast maakt men nog een onderscheid naar monogene aandoeningen in enerzijds de autosomen en anderzijds de geslachtschromosomen. Binnen de laatste groep zijn belangrijk de aan het vrouwelijke X-chromosoom gebonden recessieve aandoeningen, zoals bijvoorbeeld hemofilie (bloederziekte) en de spierdystrofie van Duchenne. In dit geval is een gezonde vrouw meestal draagster van de afwijking; haar zoons hebben 50 procent kans op de aandoening, terwijl haar dochters gezond zijn, maar wel een kans lopen van 50 procent ook draagster te zijn.

Naast de groep van monogene aandoeningen staat een veel grotere groep van zogeheten multifactorele erfelijke ziekten an aangeboren afwijkingen. De meeste hiervan zijn nog onbegrepen. Men mag dan vermoeden dat er verscheidene defecte genen tegelijk in het spel zijn, of dat er sprake is van een ongunstig samenspel tussen erfelijke aanleg en invloeden uit de omgeving, maar hoe en wat precies is nog grotendeels onopgehelderd. Voorbeelden van deze aandoeningen zijn: aangeboren hartgebreken, open ruggetje, jeugddiabetes, epilepsie, reuma, bepaalde psychiatrische ziekten en klompvoeten.

Niet alle op een erfelijk defect berustende aandoeningen hoeven van de vader en/of de moeder geërfd te zijn. Soms is er sprake van dat het erfelijk materiaal van de ouders op zichzelf genomen geen afwijkingen vertoont, terwijl het kind toch een ernstige aandoening heeft. De afwijking berust dan op een spontane mutatie (verandering) in de gslachtscellen van

man of vrouw tijdens de betrokken bevruchtingscyclus. Zo'n nieuwe verandering is niet van te voren te voorspellen.

Bij sommige erfelijke ziekten spelen spontane mutaties een belangrijke rol. Zo vermoedt men dat van alle monogene aandoeningen twintig procent op een nieuwe mutatie berust; bij sommige aan het X-chromosoom gebonden afwijkingen is het percentage mutaties nog hoger, tot dertig procent.

Over de oorzaken van nieuwe mutaties is nog weinig met zekerheid bekend. Het vermoeden bestaat dat blootstelling aan toxische stoffen, ioniserende of ultraviolette straling, of de inwerking van virussen een rol spelen. Dat er nieuwe, spontane mutaties bestaan, legt overigens niet onaanzienlijke beperkingen op aan het vermogen om erfelijke ziekten te voorspellen en (indien gewenst) te voorkomen.

.....  
.....  
BIJLAGE 2.....  
De klinisch-genetische centra

Sinds 1979 hebben *zich* zeven Stichtingen Klinische Genetica (acht centra) ontwikkeld dank zij toen vastgestelde tarieven voor postnataal chromosoomonderzoek, chemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten en vruchtwateronderzoek. Daarnaast werden AWBZ-subsidies verleend voor 'genetic counseling' ten behoeve van complexe vraagstellingen en voor de postnatale enzymdiagnostiek en prenatale biochemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten.

Gedurende een periode van tien jaar is nauw met alle betrokkenen samengewerkt. Het resultaat is een organisatiestructuur van de klinische genetica in ons land, die model staat voor andere landen.

De acht centra zijn nauw verbonden met academische ziekenhuizen en/of universitaire laboratoria, maar staan daar organisatorisch los van. De centra hebben een regionale taak en het aantal stemt overeen met de internationaal vastgestelde norm, dat bijvoorbeeld voor genetic counseling één centrum voor een regio met twee miljoen inwoners voldoende is. Ook voor de chemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten is gekozen voor acht centra, terwijl postnataal chromosoomonderzoek, behalve in de acht academische, ook nog in een aantal streeklaboratoria (Enschede, Eindhoven) wordt uitgevoerd.

Prenatale diagnostiek van chromosoomafwijkingen en open neurabuisdefecten (via alfafoetoproteïne-bepaling in



vruchtwater) wordt verricht in de academische centra, terwijl in een klein aantal perifere gynecologische centra de vruchtwaterpunctie of vlokcentest wordt gedaan.

De indicatiestellingen voor de verschillende activiteiten zijn vrij strak vastgelegd en bovendien is aan de centra verzocht jaarlijks te rapporteren over het aantal onderzochte patiënten/dragers in de verschillende indicatiegroepen en het aantal ontdekte afwijkingen. De ziektekostenverzekeraars en adviserend geneeskundigen hebben hierdoor ook achteraf, los van de machtigingsaanvragen, inzicht in de ontwikkeling van het aantal verrichtingen. Uit de verschillende inventarisaties blijkt, dat er tussen de centra grote overeenkomsten bestaan in indicatiestelling, percentages diagnoses en de aard van de vraagstelling bij 'genetic counseling'; alleen kwantitatief bestaan er op sommige terreinen verschillen tussen de centra.

.....

Kwaliteitshandhaving klinisch-genetische onderzoeken

De kwaliteitshandhaving van het klinisch-genetisch onderzoek is onderwerp van regelmatig en gestructureerd overleg op de volgende niveaus:

- Het landelijk overleg van 'genetic counselors' (LOG). In de maandelijkse bijeenkomsten van klinisch genетици, werkzaam als genetic counselors, zijn niet alleen diagnostische vragen van individuele patiënten/families aan de orde. Ook vakinhoudelijke aspecten, criteria voor beroepsuitoefening en behandeling van klinische problematiek komen ter sprake. Gestreefd wordt naar een zo homogeen mogelijke benadering.
- Het landelijk overleg van cytogenetici (LOC). Dit is het werkverband van cytogenetici betrokken bij het

pre- en postnataal chromosoomonderzoek. Het overleg is niet alleen informatief (bijvoorbeeld over ontwikkelingen in diagnostische methoden), maar ook normerend ten aanzien van de gewenste kwaliteit en indicaties voor diverse typen chromosoomonderzoek.

- Voor het klinisch toegepaste DNA-onderzoek is er een landelijke overleggroep van klinisch-genetische centra, waaraan genetici en moleculair biologen betrokken bij dit onderzoek, deelnemen. De AWBZ-subsidie, bedoeld voor ontwikkeling en toepassing van klinisch toegepast DNA-onderzoek, verleend aan vier klinisch-genetische centra (in de toekomst wellicht aan alle klinisch genetische centra) wordt gesuperviseerd door een breed samengestelde begeleidingscommissie van de Ziekenfondsraad. Daarin komen onder andere aan de orde de indicatiestelling, afgrenzing ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek, en behoefte-ramingen.
- Voor vastlegging van genetische gegevens in een klinisch-genetisch centrum (registratie) is er een apart reglement, dat landelijk in 1983 is vastgesteld en goedgekeurd door het ministerie van WVC.
- De uitvoering van de registratie wordt in verschillende klinisch-genetische centra gedaan met computersystemen. Een samenwerkingsverband tussen de centra en de SIG (Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg) heeft geleid tot instelling van een stichting die de registratie per centrum zal bevorderen. De Begeleidingscommissie DNA-diagnostiek en registratie van de Ziekenfondsraad volgt deze ontwikkelingen.



.....

.....

BIJLAGE 3

.....

Adviezen en rapporten

.....

Het advies 'Genetic Counseling' van de Gezondheidsraad  
(1977)

De taak van de genetic counselor wordt omschreven als: het vaststellen van het bestaan van een erfelijke afwijking, het geven van voorlichting omtrent het herhalingsrisico, en het bespreken van de consequenties van een verhoogd risico en van de beschikbare preventieve maatregelen. Het rapport onderstreept dat het doel van erfelijkheidsvoorlichting moet zijn, dat direct betrokkenen een beslissing nemen die het meest in hun belang is en het meest overeenstemt met hun opvattingen. Prenatale diagnostiek moet niet alleen worden gezien als een mogelijkheid om de geboorte van gehandicapten te voorkomen, maar ook als een nieuw perspectief voor ouders die anders op grond van een verhoogd risico geen zwangerschap zouden hebben aangedurfd. Wanneer bij prenataal onderzoek een afwijking wordt gevonden, beslist uiteraard het echtpaar zelf of zij hun zwangerschap willen afbreken. Tenslotte stelt het advies, dat ter verbetering van erfelijkheidsdiagnostiek een mentaliteitsverandering nodig is bij deskundigen en betrokkenen. De betrokkenen moeten actief zoeken naar de beste advisering, de deskundigen moeten hen daarbij ondersteunen.

.....

Het advies 'Screening op aangeboren stofwisselings-  
ziekten' van de Gezondheidsraad (1979)

Naast de aanbeveling om screening op aangeboren schildklierafwijkingen in de landelijke screening op PKU op te

nemen spreekt het rapport zich uit over de mogelijkheden en beperkingen van screening op erfelijke ziekten welke (nog) niet kunnen worden behandeld. Voordelen van een dergelijke screening zouden zijn, dat zeer vroeg met de medische en psychosociale begeleiding van patiënt en gezin kan worden begonnen, en dat door tijdige erfelijkheidsvoorlichting en eventuele preventieve maatregelen kan worden voorkomen dat er in een gezin nog meer kinderen met dezelfde erfelijke afwijking worden geboren. Nadelen van screening op onbehandelbare erfelijke ziekten zijn, dat men patiënt en ouders *weinig* perspectief kan bieden, en dat men ouders reeds op de hoogte stelt van het bestaan van een fatale aandoening terwijl het nog enkele tot vele jaren kan duren voordat de eerste symptomen zich openbaren. De commissie achtte het nog te vroeg om zelf met een definitieve afweging te komen, maar wenste de publieke discussie hierover op gang te brengen.

.....

Het advies 'Ethiek van de erfelijkheidsadvisering' van de Gezondheidsraad (1980)

In dit advies staat het uitgangspunt centraal, dat de verschillende stadia van de erfelijkheidsadvisering gezien moeten worden als een communicatieproces tussen adviesvrager en adviesgever, waarbij weliswaar de hulp van deskundigen onmisbaar is, maar waarna de adviesvrager uiteindelijk zelf in volle vrijheid moet kunnen beslissen. Dit betekent een begrenzing van de taak van de adviesgever en een vaststellen van de eigen verantwoordelijkheid van de adviesvrager, vooral ook indien, naast het persoonlijk belang - dat zwaar mag wegen - ook het afwegen van het belang van derden of het algemeen belang in het geding kan zijn.

.....

Het 'Advies inzake kunstmatige voortplanting' van de Gezondheidsraad (1986)

Dit advies betreft de technische, psychosociale en ethische aspecten van de kunstmatige voortplantingstechnieken, in het bijzonder de in vitro fertilisatie (IVF) en de kunst-

matige inseminatie donor (KID). In verband met donorinseminatie wordt gesteld dat de donor onderzocht dient te worden op een verhoogd genetisch risico. Een spermabank mag iemand alleen als donor weigeren op grond van een vastgesteld genetisch risico of na het aantonen van een onbehandelbare overdraagbare aandoening. Mengen van sperma van verschillende donoren is onjuist omdat de genetische afstamming van het kind dan niet meer, of alleen door zeer ingrijpend en kostbaar onderzoek, achterhaald kan worden. Persoonsidentificerende gegevens van de donor dienen onder bewaking van de anonimiteit te worden geregistreerd. Zij dienen niet opvraagbaar te zijn voor de ontvangende ouders of het kind. Genetische gegevens en een aantal algemene kenmerken van de donor zouden, apart terug-sleutelbaar van de persoonsidentificerende gegevens, onder code moeten worden geregistreerd. Deze behoren opvraagbaar te zijn voor de ontvangende donor of het kind. Specifieke kenmerken van de donor moeten niet worden geregistreerd.

Met betrekking tot proeven met pre-embryo's stelt het advies voorop dat iedere vorm van menselijk leven, hoe pril ook, een intrinsieke waarde heeft. Het is denkbaar dat andere waarden en belangen opwegen tegen de waarde van het pre-embryo. Als er grote belangen van zeer velen op het spel staan, zoals belangrijk onderzoek waarbij de gewenste kennis niet door proeven met dierlijk embryonaal materiaal of langs andere weg verkregen kan worden, kan overwogen worden om bij uitzondering menselijke pre-embryo's instrumenteel te gebruiken. Een dergelijk onderzoek dient echter, omdat het slechts bij uitzondering toelaatbaar is, aan strikte voorwaarden te worden verbonden. Het kweken van pre-embryo's speciaal voor instrumenteel gebruik zou een aantasting zijn van de beschermwaardigheid van uniek menselijk leven en wordt moreel ongeoorloofd geacht.

Het bedrijven van somatische gentherapie wordt aan een aantal voorwaarden onderworpen. Gentherapie bij een pre-embryo is vooralsnog ontoelaatbaar vanwege het ontbreken van voldoende zekerheid over de effectiviteit en het grote risico op mutagenese.

De nota 'Preventie Aangeboren Afwijkingen' van de staatssecretaris van WVC (1987) en de Vervolgbrief preventie aangeboren afwijkingen (1989).

Deze nota brengt het gevoerde beleid ten aanzien van de preventie van aangeboren afwijkingen in kaart en vult deze inventarisatie aan met beleidsvoornemens. Op de ethische en psychosociale aspecten wordt niet specifiek ingegaan. Voor die aspecten wordt onder meer verwezen naar het onderhavige advies. Desondanks is een aantal opmerkingen uit de nota relevant. Erfelijkheidsadvisering wordt genoemd als een van de maatregelen gericht op het laag houden van de ziekte- en sterftecijfers. De specialistische prenatale diagnostiek is zowel gericht op preventie als waar mogelijk op behandeling. Prenatale diagnostiek kan gericht zijn op het onderkennen van al dan niet erfelijke stoornissen bij de vrucht in de baarmoeder. Als secundaire preventie valt dan, aldus de Nota, te beschouwen het afbreken van de zwangerschap na de ontdekking van een ernstige aangeboren aandoening. Bij de preventie van aangeboren afwijkingen rust een zware verantwoordelijkheid op ouders, niet op de laatste plaats door het aanhouden van een gezonde levensstijl. Het is de vraag in hoeverre de overheid hierin mag treden. Geconstateerd wordt, dat de samenleving een terughoudende rol van de overheid voorstaat ten aanzien van verantwoord ouderschap ('voortplantingsgedrag').

Ten behoeve van de preventie is systematische registratie naar het voorkomen van aangeboren afwijkingen in Nederland noodzakelijk. Voor individuele erfelijkheidsadvisering en ook wetenschappelijk onderzoek dient een goede privacyregeling te worden gehanteerd ten aanzien van de geregistreeerde persoonsgegevens. De ontwikkeling van initiatieven op het terrein van de effectiviteit en de kosten-effectiviteit van het medisch handelen wordt van groot belang geacht.

In zijn Vervolgbrief (1989) geeft de staatssecretaris een nadere toelichting op enkele onderdelen van de nota. De regering wijst een eugenetische bevolkingspolitiek die de eigen verantwoordelijkheid van ouders zou uithollen volstrekt af. De overheid heeft geen taak ten aanzien van beslissingen

.....

rond het ouderschap. Wel is het een taak van de overheid de verworvenheden in de geneeskunde ter beschikking te laten komen via voorzieningen en deskundigen om de ouders voor te lichten. Ook is het de taak van de overheid om voor zover mogelijk de gehandicapten en hun familieleden te beschermen tegen een eventuele afwijzing door de maatschappij.

.....

Het rapport 'Ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek bij de mens' van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (1988)

Erfelijkheidsonderzoek kan veel ziekte, lijden en kosten voorkomen. In sommige opzichten wordt de individuele keuzevrijheid vergroot, terwijl erfelijkheidsonderzoek ook nadelige gevolgen kan hebben voor welzijn, privacy en keuzevrijheid van de burger en voor bepaalde maatschappelijke waarden als gelijke kansen en saamhorigheid. Individuele belangen en die van familieleden, verzekeraars, werkgevers en overheid vallen niet steeds samen. Met behulp van voorlichting door deskundigen zullen alle betrokkenen tot een vooruitziend beleid inzake erfelijkheidsonderzoek moeten komen, leidend tot een geleidelijke en afgewogen invoering van nieuwe technieken. Het rapport bevat een aantal conclusies: de regering dient een permanente commissie in te stellen die nieuwe ontwikkelingen op het gebied van erfelijkheidsonderzoek signaleert, de maatschappelijke discussie op gang brengt en regering en hulpverleners adviseert. De STG acht het wenselijk genoemde taken bij de Gezondheidsraad te laten uitvoeren (deze taken worden in feite reeds bij de Gezondheidsraad uitgevoerd, en wel door de Beraadsgroep Genetica). Wetgeving dient te worden voorbereid om de zekerheid te bieden, dat gegevens over iemands erfelijke kenmerken slechts gebruikt worden om zijn of haar eigen gezondheid te bevorderen of om de geboorte van gehandicapte kinderen te voorkomen. Nieuwe wetgeving zal met name het gebruik van erfelijkheidsonderzoek bij de verschillende soorten keuringen en bij bevolkingsonderzoek moeten betreffen. Tenslotte wordt voorlichting over mogelijkheden, voor- en nadelen van erfelijkheidsonderzoek aan de burgers noodzakelijk geacht.



.....

.....

Het advies 'Neuraalbuisdefecten' van de Gezondheidsraad (1988).

Dit advies behandelt de vraag naar de wenselijkheid van het onderzoeken van alle zwangeren in Nederland met als doel een neuraalbuisdefect bij de foetus op te sporen. Gelet op de ernst en de incidentie van deze afwijkingen is het streven naar preventie gerechtvaardigd. De invoering van een uitvoerbaar bevolkingsonderzoek, dat ertoe zou leiden dat zwangeren die dit wensen tijdig geïnformeerd zijn over een eventueel foetaal neuraalbuisdefect zodat zij op basis van goede informatie desgewenst kunnen besluiten tot zwangerschapsafbreking is gewenst, doch is niet zonder nadelen. Een gedeelte van de neuraalbuisdefecten zal niet worden gevonden en een relatief groot aantal zwangeren zal nodeloos ongerust gemaakt worden. Het is denkbaar dat door deze beide factoren op den duur het vertrouwen in het screeningsprogramma, mogelijk zelfs in de gehele prenatale diagnostiek in ons land, wordt geschaad. De Commissie Neuraalbuisdefecten meent in meerderheid dat nog geen definitieve afweging kan worden gemaakt en acht het gewenst dat een proefregio wordt aangewezen waarin gedurende 2 à 3 jaar de serum-AFP-screening wordt geëvalueerd.

.....  
.....  
BIJLAGE 4.....  
Kostenaspecten bij een ernstige erfelijke ziekte

De commissie bespreekt in deze bijlage aan de hand van een voorbeeld verschillende kostenaspecten die verbonden zijn aan vroege diagnostiek, verzorging en medische begeleiding bij een ernstige erfelijke ziekte. Als voorbeeld heeft zij gekozen de spierziekte van Duchenne.

De spierdystrofie van Duchenne (DMD) is een erfelijke aandoening. Het gen dat hierbij in het spel is heeft een hoge mutatiefrequentie. Bij een op de drie patiënten is de aandoening het gevolg van een nieuwe mutatie; hun geboorte had zodoende nooit voorkomen kunnen worden. De totale frequentie is ongeveer 1 op 3500 pasgeboren jongens of ongeveer 30 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. De ziekte is dodelijk en de meeste patiënten overlijden op jong volwassen leeftijd. De kosten voor de verzorging en medische begeleiding bedragen ruwweg 50 000 gulden per patiënt per jaar. Vrouwen zijn vrijwel altijd de draagster. Er wordt veelal onderzoek verricht om zo veel mogelijk draagsters binnen families van een patiënt te kunnen identificeren. De kosten van onderzoek op dragerschap bedragen 3000 gulden. In de laatste drie jaar is in Leiden met behulp van DNA-technieken draagsteronderzoek gedaan bij 618 vrouwen, van wie 269 draagster bleken te zijn. Uitsluiting van draagsterschap was mogelijk bij 229 vrouwen. Deze vrouwen hoeven niet meer terug te komen voor erfelijkheidsonderzoek en kunnen zonder angst kinderen krijgen. Vroeger was dit niet mogelijk geweest. Bij de overige vrouwen bleek, hoewel er geen uitspraak kon worden gedaan over draagsterschap, prenatale diagnostiek nog mogelijk te zijn. Aan die vrouwen die wel ge-

identificeerd werden als draagster, kon eveneens prenatale diagnostiek worden aangeboden. De kosten voor prenatale diagnostiek bedragen ongeveer 2200 gulden per diagnose. In dezelfde periode is bij 65 mannelijke foetussen DNA-prenatale diagnostiek verricht. In dertig gevallen bleek de vrucht niet aangedaan en is een gezonde zoon geboren. Gerichte diagnostiek bij mannelijke vruchten is pas mogelijk geworden door de introductie van het DNA-onderzoek. De vrouwen bij wie prenatale diagnostiek is verricht, hadden allemaal besloten om aangedane zwangerschappen af te breken.

## LITERATUUR

- Am87 American Society of Human Genetics. Policy statement for maternal serum alfa-foetoprotein screening programs and quality control for laboratories performing maternal serum and amniotic fluid alfa-fetoprotein assays. Am J Hum Genet 1987; 40: 75-82
- An80 Anderson WF, Fletcher JC. Gene therapy in human beings: when is it ethical to begin ? N Engl J Med 1980; 303: 1293-97
- An84 Anderson WF. Prospects for human gene therapy. Science 1984; 226: 401-9
- An88 Anoniem. DNA banking and DNA analysis: points to consider. Am J Hum Genet 1988; 42: 781-3
- Ba87 Baron M et al. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. Nature 1987; 326: 289-92
- BDC83 Brede DNA-Commissie. Commissie ter bestudering van de maatschappelijke en ethische aspecten van werkzaamheden met erfelijkheidsmateriaal. Rapport. Staatsuitgeverij, Den Haag 1983
- Be85 Beaudet AL. Bibliography of cloned human and other selected DNA's. Am J Hum Genet 1985; 37: 386-406

- .....
- Be87 Bentley DP et al. Haemoglobinopathy screening in a "low-risk" area of the United Kingdom: South Glamorgan, Wales. *Acta Haematol* 1987; 78: 149-53
- Be88 Bommel JH van. Wie beschikt over genetische gegevens? *Med Contact* 1989; 7: 215-9
- Bo88 Bobrow M. The prevention and avoidance of genetic disease: a summing up. *Phil Trans Roy Soc London B* 1988; 219: 361-7
- Boo88 Bootsma D, Westerveld A, Hoeijmakers JH. DNA repair in human cells: from genetic complementation to isolation of genes. *Cancer Surv* 1988; 7: 303-15.
- Br86 Brambati B et al. Fetal chromosomal aneuploidies and maternal serum alfa-fetoprotein levels in first trimester. *Lancet* 1986; ii: 165-6
- Br88 Brauw PJW de. *Medisch beroepsgeheim*. Ambo, Baarn 1988
- Bro88 Broek DJH. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 701-4
- Br89 Braake TAM te. Experimenten met embryo's, een gezondheidsrechtelijke benadering. *Tijdschr Gezondheidsrecht* 1989; 13: 86-94
- Ca84 Cao A et al. Control of homozygous beta-thalassemia by carrier-screening and ante-natal diagnosis in Sardinians. *Clin Genet* 1984; 26: 12-22
- Ca86 Carle GF, Frank M, Olson MV. Electrophoretic separations of large DNA molecules by periodic inversions of the electric field. *Science* 1986; 232: 65-8

- Ca87 Caskey CT. Disease diagnosis by recombinant DNA methods. *Science* 1987; 236: 1223-9
- Ca89 Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. *Lancet* 1989; i: 1-6
- Car86 Carter TP, Willey AM (red). Genetic disease: screening and management. Liss, New York, 1986
- CE82 Parliamentary Assembly of the Council of Europe, Recommendation 934 on genetic engineering. Brussel 1982
- Co88 Cohen DR, Henderson JB. Health, prevention and economics. Oxford Medical Publications, Oxford 1988.
- Cr86 Craufurd DIO, Marris R. Ethics of predictive testing for Huntington's chorea: the need for more information. *Br Med J* 1986; 293: 249-51
- Cr88 Crawford M d'A. Prenatal diagnosis of common genetic disorders. *Br Med J* 1988; 297: 502-6
- Cu84 Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alfa-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; i: 926-9
- Da85 Daele W van den. Mensen nach Mass. Ethische Probleme der Genmanipulation und Gentherapie. Beek, München 1985
- De87 Detera-Wadleigh SD et al. Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. *Nature* 1987; 325: 806-8

- Di84 Diggs LW. The sickle cell trait: in relation to the training and assignment of duties in the armed forces: IV. Considerations and recommendations. Aviat Space Environm Med 1984; 55: 487-92
- Di87 DiLella AG, Woo SLC. Molecular basis of phenylketonuria and its clinical applications. Mol Biol Med 1987; 4:183-92
- Do87 Doetschman T et al. Targetted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells. Nature 1987; 330: 576-8
- EAM88 European Alliance of Muscular Dystrophy Association. White Paper: Neonatal screening for muscular dystrophies 1988
- Ed88 Editorial. DNA diagnosis and the polymerase chain reaction. Lancet 1988; i: 1372-3
- Eg87 Egeland JA et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. Nature 1987; 325: 783-7
- Eg88 Eglitis MA et al. Retroviral vectors for introduction of genes into mammalian cells. Bio Techniques 1988; 6: 608-14
- EK87 Enquetekommission des Deutschen Bundestages: Chancen und Risiken der Gentechnologie. Dokumentation des Berichts an den Deutschen Bundestag. Verlag Schweitzer, München 1987
- EK88 Eerste Kamer der Staten-Generaal. Vergaderjaar 1988-1989 nr 16

- E187 Elias D, Annas GJ. Reproductive genetics and the law. Yearbook Mediaal Publishers, Chicago 1987
- EMRC88 Gene therapy in man. Recommendations of the European Medical Research Councils. Lancet 1988; i; 1271-2
- Er85 Eriksson AW (red). Over erfelijkheid. Aangeboren afwijkingen, erfelijkheidsvoorlichting, begeleiding. Baarn 1985.
- EUR89 Erasmus Universiteit Rotterdam. Current status and future developments in transvaginal sonography. Symposium. Rotterdam 1989
- Fa86 Farrow MG, McCarroll NE, Auletta AE. 1984 Survey of genetic toxicology testing in industry, government and academie laboratories. J Appl Toxicol 1986; 6: 211-23
- F185 Fletcher JJC. Ethical issues in and beyond prospective clinical trials of human gene therapy. J Med Philos 1985; 10: 293-309
- F188 Fletcher J. The ethics of genetic control. Ending reproductive roulette. With a new introduction. Buffalo, New York 1988
- Fr72 Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175: 949-55
- Fr85 French Anderson W. Human gene therapy: Scientific and ethical considerations. J Med Philos 1985; 3: 275-91
- Fr87 Franklin CA. Modern biotechnology: a review of current regulatory status and identification of research and regulatory needs. Toxicol Industr Health 1987; 4: 91-105



- Fr88 Frets PG, Verhage F, Niermeijer MF. Weerstand tegen erfelijkheidsadvies. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 12-7
- Ga89 Galjaard H. Cystische fibrose: een doorbraak in diagnostiek, preventie en onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 48: 2371-4
- Ge87a Geraedts JPM. Materialen van de moleculaire genetica. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 2120-3
- Ge87b Geraedts JPM. Materialen van de moleculaire genetica. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 2123-8
- Ge88a Gevers JKM. Medische informatica, automatisering en privacy. Metamedica 1988; 67: 56-66
- Ge88b Gevers JKM. Erfelijkheidsonderzoek en verzekering: een probleemstelling. Verzekeringsarchief 1988; 65: 183-7
- Ge89 Gevers JKM. Het gebruik van afgenomen lichaamsmateriaal in epidemiologisch onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 173-5
- Gev87 Gevers JKM. Juridische aspecten van erfelijkheidsonderzoek en -advies (Pre-advies). Vereniging voor Gezondheidsrecht, Utrecht 1987
- Gi86 Gilboa E et al. Transfer and expression of cloned genes using retroviral vectors. BioTechniques 1986; 4: 504-12
- Gi88 Gillon R. Genetic counseling. Confidentiality and the medical interests of relatives. J Med Ethics 1988; 14: 171-2

- GR77 Gezondheidsraad. Genetic Counseling. Den Haag 1977
- GR78 Gezondheidsraad. Registratie van medische en psychologische gegevens en de bescherming van de persoonlijke levenssfeer. Den Haag 1978
- GR79 Gezondheidsraad. Screening op aangeboren stofwisselingsziekten. Den Haag 1979
- GR80 Gezondheidsraad. Ethiek van de erfelijkheidsadviesring. Den Haag 1980
- GR81 Gezondheidsraad. Mutageniteit van chemische stoffen. Den Haag 1981
- GR86 Gezondheidsraad. Kunstmatige voortplanting. Den Haag 1986
- GR88a Gezondheidsraad. Het gen en de geneeskunde. Rapport opgesteld door Feenstra G. Den Haag 1988
- GR88b Gezondheidsraad. Neuraalbuisdefecten. Den Haag 1988
- Gr88 Greenberg GR et al. Gene studies in newborn males with Duchenne muscular dystrophy detected by neonatal screening. Lancet 1988; ii: 425-7
- Gre88 Greenberg F. 1987 ASHG Workshop: Low maternal serum AFP screening for Down syndrome. Am J Med Genet 1988; 31: 193-6
- Gri88 Griffiths PD et al. Evaluation of eight and a half years of neonatal screening for haemoglobinopathies in Birmingham. Br Med J 1988; 296: 1583-5

- Ha72 Harris M (red). Early diagnosis and human genetic defects. Fogharty international proceedings no 6. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1972
- Ha82 Haar BGA ter, Niermeijer MF. Erfelijkheidadvies. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 2245-51
- Ha85 Hansmann M, Hackeloer B-J, Staudach A. Ultraschall-diagnostik in Geburtshilfe und Gynakologie, Springer, Berlin 1985
- Ha87 Harrison LC. The impact of molecular biology on the practice of medicine. Part I and II. Med J Austr 1987; 147: 17-28; 81-4
- Ha88 Hayes A et al. Neonatal screening and an intensive management programme for galactosaemia: early evidence of benefits. Med J Austr 1988; 149: 21-5
- Ha89 Handyside AH et al. Biopsy of human pre-implantation embryo's and sexing by DNA-implication. Lancet 1989; i: 347-9
- He84 Hecht F, Cadien JD. Tay-Sachs disease and other fetal metabolic disorders. In: Wald NJ (red). Antenatal and neonatal screening. Oxford University Press, Oxford 1984: 128-54
- He87 Hermans ABC, Bootsma D. Gentherapie: van fictie tot werkelijkheid. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 1608-12
- He88 Heilig R et al. Improved DNA-markers for efficient analysis of fragile X families. Am J Med Genet 1988; 30: 543-50

- Hi76 Hirschhorn. Practical and ethical problems in human genetics, In: Humber J, Almeder R, (red). Biomedical ethics and the law. Plenum Press New York, 1976: 339-50
- Ho86 Horn MEC et al. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two year pilot study. Br Med J 1986; 292: 737-40
- Ho87 Hodgkinson S et al. Molecular genetic evidence for heterogeneity in manie depression. Nature 1987; 325: 805-6
- Ho88 Hoffman EP et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Engl J Med 1988; 318: 1363-8
- Hog88 Hogan B, Lyons K. Getting nearer the mark. Nature 1988; 336: 304-5
- Hol88 Holtzman NA. Recombinant DNA technology, genetic tests and public policy. Am J Hum Genet 1988; 42: 624-32
- Hoo88 Hook EB. Current difficulties in use of maternal serum alfa fetoprotein levels in counseling mid-trimester older pregnant women regarding risk of a Down syndrome fetus. Am J Med Genet 1988; 31: 247-50
- IWA89 IWA. Goedgekeurd. Rapport van de Interdepartementale Werkgroep Aanstellingskeuringen. Den Haag/Rijswijk/Voorburg, 6 april 1989
- Ja86 Jansen JD, Berends F, Lohman PHM. Mutagene effecten op het nageslacht. Medisch Biologisch Laboratorium TNO, Rijswijk 1986

- Ja87 Jahoda MGJ et al. Role of maternal age assessment of risk of abortion after prenatal diagnosis during first trimester. Br Med J 1987; 295: 1237
- Ja88 Jaenisch R. Transgenic animals. Science 1988; 240: 1468-74
- Jo88 Jordan BR. Megabase methods: a quantum jump in recombinant DNA techniques. BioEssays 1988; 8: 140-5
- Ka75 Kate LP ten. Erfelijkheid en voorkomen van cystische fibrose. Maandschr Kindergeneeskd 1975; 43: 316-28
- Ka76 Kate LP ten. Spreken en zwijgen over familieleden. Medisch beroepsgeheim en erfelijkheidadviesing. Meta-medica 1976; 55: 51
- Ka87 Kark JA et al. Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. New Engl J Med 1987; 317: 781-7
- Ka88 Kane K. Cystic fibrosis: recent advances in genetics and molecular biology. Ann Clin Lab Sci 1988; 18: 289-96
- Ke88 Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. Nature 1988; 336: 167-70
- Ke89 Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073-80
- KG83 Klinisch-genetische centra. Reglement voor het vastleggen van gegevens uit erfelijkheidsonderzoek in een klinisch genetisch centrum, mei 1983

- K186 Kleijer WJ, Niermeijer MF. Prenatale diagnostiek van cystische fibrose. Ned Tijdschr Geneeskd 1986; 130: 2267-70
- Kn89 Knoppers BM. DNA sampling and informed consent. Canad Med Assoc J 1989; 140: 1023-8
- Ko87 Koenig M et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987; 50: 509-17
- Ko88 Kort WLAM de. De aanstellingskeuring: een selectie-instrument. Literatuurstudie. Directoraat-Generaal van de Arbeid, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Voorburg 1988
- Ku83 Kuitert HM. Experimenten met embryo's. Med Contact 1983; 37: 433-5
- Ku89a Kuitert HM. Kennis van de erfelijkheid en haar gevolgen. In: Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen. Baarn 1989: 167-225
- Ku89b Kuitert HM. Wanneer is leven menselijk leven? Over de status van het embryo. In: Mag alles wat kan? Ethiek en medisch handelen. Baarn 1989: 247-56
- La87 Lamport AT. Presymptomatic testing for Huntington Chorea: Ethical and legal issues. Am J Med Genet 1987; 26: 307-14
- La89 Lavitrano M et al. Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: genetic transformation of mice. Cell 1989; 57: 717-23

- Le86 Leenen HJJ. De gezondheidsrechtelijke status van het embryo in vivo en in vitro. Wetenschappelijk onderzoek op en de medische behandeling van embryo's. In: Hammerstein-Schoonderwoerd WCE et al (red). Bijzondere wijzen van voortplanting draagmoederschap en de juridische problematiek. Tjeenk Willink Zwolle 1986
- Le87a Ledley FD. Somatic gene therapy for human disease: background and prospects, part I. J Pediatr 1987; 110: 1-8
- Le87b Ledley FD. Somatic gene therapy for human disease: background and prospects, part II. J Pediatr 1987; 110: 167-74
- Le87c Ledley FD. Prospects for somatic gene therapy of phenylketonuria. In: Amino acids in health and disease: New perspectives. Liss, New York 1987: 565-79
- Le87d Ledley FD. Somatic gene therapy for human disease: a problem of eugenics? TIG 1987; 3: 112-5
- Lee87 Leenen HJJ. Genetische experimenten en de toepassing van de resultaten. Ned Tijdschr Geneeskd 1987; 131: 349-53
- Le88 Leenen HJJ. Handboek gezondheidsrecht. Rechten van mensen in de gezondheidszorg. Samson, Alphen aan de Rijn 1988
- Li84 Lippman A, Vekemans MJJ, Perry TB. Fetal mortality at the time of chorionic villi sampling. Hum Genet 1984; 68: 337-9
- LI89 Lindeboom Instituut. Prenatale diagnostiek. Ontwikkeling van het indicatiebeleid en opname in het ziekenfondspakket. Ede 1989

- LÖ85 Löw R. Leben aus dem Labor. Gentechnologie und Verantwortung - Biologie und Moral. Max Planck Gesellschaft, München 1985
- Lu69 Lubs HA. A marker X-chromosome. Am J Hum Genet 1969; 21: 231-44
- Ma88 Macneil TF, Sveger T, Thellin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha 1 antitrypsin experience. Thorax 1988; 43: 505-7
- Man88 Mansour SL, Thomas KR, Capecchi MR. Disruption of the proto-oncogene int-2 in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targetting mutations to non-selectable genes. Nature 1988; 336: 348-52
- Mc87 McLaren A. Can we diagnose genetic disease in pre-embryo's? New Scientist 1987: 42-7
- Mc88 McIntosh I, Strain L, Broek DJH. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis where single affected child has died: Guthrie spots and microvillar enzyme testing. Lancet 1988; ii: 1085
- Mck88 McKusick VA. Mendelian inheritance in man. Johns Hopkins University Press, 8e druk. Baltimore 1988
- Mi88 Mijnsen FHJ. Erfelijkheidsonderzoek en verzekering: de rol van de mededelingsplicht. Verzekeringsarchief 1988; 65: 203-9
- Mik88 Mikkelsen M. The incidence of Down's syndrome and progress towards its reduction. Phil Trans Roy Soc London B 1988; 319: 315-24



- Mo84 Modell B et al. Effect of fetal diagnostic testing on birth rate of thalassemia major in Britain. Lancet 1984; ii: 1383-5
- Mo88 Moore v. Regents of University of California. Rechterlijke uitspraken: 202 Va-. App. 3d 1230, 249 Cal. Rptr 494 (2d Dist) pet. for review granted. 252 Cal. Rptr, 816 (en banc). Court of Appeal, Californië
- Mod88 Modell B (rapporteur). The haemoglobinopathies in Europe. Combined report on two WHO meetings. WHO, Regional Office for Europe, Kopenhagen 1988,
- Ne83 Nebert DW, Chen YT, Negishi M et al. Cloning genes that encode drug-metabolizing enzymes: developmental pharmacology and teratology. Developmental Pharmacology. Liss, New York 1983: 61-79
- Ne88 Neri G et al. Conference report: third international workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. Am J Med Genet 1988; 30: 1-29
- NIH87 National Institutes of Health. Newborn screening for Sickle Cell Disease and other hemoglobinopathies. JAMA 1987; 258: 1205-9
- No88 Nolans K, Swenson S. New tools, new dilemmas: genetic frontiers. Hastings Center Report 1988; 18: 40-6
- Om84 Omenn GS. A framework for reproductive risk assessment and surveillance. Teratogen Carcinogen Mutagen 1984; 4: 1-14
- Om86 Omenn GS. Susceptibility to occupational and environmental exposures to Chemicals. Ethnic differences in reactions to drugs and xenobiotics. Liss, New York 1986: 527-45

- Op86 Opitz JM, Reynolds JF, Spano LM (red). X-linked mental retardation and related subjects II. Am J Med Genet 1986; 23:1-737
- Os88 Ostrer H, Hejtmancik JF. Prenatal diagnosis and carrier detection of genetic diseases by analysis of deoxyribonucleic acid. J Pediatr 1988; 112: 679-87
- OTA83 Office of Technology Assessment. The role of genetic testing in the prevention of occupational illness. DC. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1983
- OTA84 Office of Technology Assessment. Human gene therapy. Background Paper. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1984
- OTA86 Office of Technology Assessment. Technologies for detecting heritable mutations in human beings. OTA-H 298. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1986
- OTA88 Office of Technology Assessment. Mapping our genes - the genome projects: how big, how fast ? OTA-B3-373. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1988
- Pa88 Pang S et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988; 81: 866-75
- PC82 President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Splicing life, the social and ethical issues of genetic engineering with human beings. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1982

- .....
- PC83 President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Screening and counseling for genetic conditions. The ethical, social and legal implications of genetic screening, counseling and education programs. U.S. Government Printing Office, Washington DC 1983
- Po79 Powledge TM, Fletcher J. Guidelines for the ethical, social and legal issues in prenatal diagnosis. N Engl J Med 1979; 300: 168-72
- Py87 Pyeritz RE, Tumpson JE, Bernhardt BA. The economics of clinical genetics services I. Preview. Am J Hum Genet 1987; 41: 549-58
- Qu87 Quarell OWJ et al. Exclusion testing for Huntington's disease in pregnancy with a closely linked DNA marker. Lancet 1987; i: 1281-83
- RCP89 Royal College of Physicians. Prenatal diagnosis and genetic screening. Report. London 1989
- Ri89 Riordan JR et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066-73
- Ro83 Rowley PT, Huntzinger DJ. Newborn sickle cell screening. Benefits and burdens realized. Am J Dis Child 1983; 137: 341-5
- Ro84 Rowley PT. Genetic screening; marvel or menace. Science 1984; 225: 138-44
- Ro86 Roscam Abbbing HDC. Genetische manipulatie. In: Gevers JKM, Leenen HJJ (red). Rechtsvragen rond voortplanting en erfelijkheid. Kluwer, Deventer 1986: 79-92

- Ro87 Rothley W. Rapportage namens de Committee on legal affairs and citizens' rights. The ethical and legal problems of genetic engineering. Europees Parlement juli 1987
- Ro88 Roscam Abbing HDC, Berkel CJM et: al. Privacy en bescherming, medische persoonsgegevens en wetenschappelijk onderzoek. Vakgroep Gezondheidsrecht Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht 1988
- Ro89 Rommens JM et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-65
- Rob86 Robertsen M. Gene therapy: desperate appliances. Nature 1986; 320: 213-4
- Ros86 Rossant J. Retroviral mosaics: a new approach to cell lineage analysis in the mouse embryo. TIG 1986; 302-3
- Ros87 Rosatelli C et al. Bèta thalassemia mutations in Sardinians: implications for prenatal diagnosis. J Med Genet 1987; 24: 97-100
- Roy86 Roy DJ, Wachter MAM de. The life technologies and public policy. Montreal 1986.
- Sa85 Sachs ES et al. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. Obstet Gynecol 1985; 65: 375-8
- Sa86 Saiki RK et al. Analysis of enzymatically amplified Bèta globin and HLA-DQalfa DNA with allele-specific oligonucleotide probes. Nature 1986; 324: 163-6
- Sa88 Salomons RA. Erfelijkheidsonderzoek en verzekering: verzekeringstechnische aspecten. Verzekeringsarchief 1988; 65: 193-201

- Sai85 Saiki RK et al. Enzymatic amplification of alfa-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science 1985; 230: 1350-4
- Sc86 Schoonenberg RM. Zijn 'wrongful birth' en 'wrongful life' acties naar Nederlands recht toewijsbaar? In: Gevers JKM, Leenen HJJ (red). Rechtsvragen rond voortplanting en erfelijkheid. Kluwer, Deventer 1986: 61-78
- Sc87 Scott J. Molecular genetics of common diseases. Br Med J 1987; 295: 769-71
- Sch86 Scheuerbrandt G et al. Screening for Duchenne muscular dystrophy: an improved screening test for creatine kinase and its application in an infant screening program. Muscle & Nerve 1986; 9: 11-23
- Se88 Serresde FJ, Matsushima T. Meeting report: approaches for human population monitoring. Mutat Res 1988; 203: 185-99
- Sh86 Shaw DJ. A new strategy for mapping of the human genome. J Med Genet 1986; 23: 421-24
- Sh87 Shuker D. Reliable exposure assessment. Nature 1987; 329: 582-3
- Sh88 Sherrington R et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature 1988; 336: 164-7
- S188 Sluyters B. Erfelijkheidsonderzoek en verzekering: slotbeschouwing. Verzekeringsarchief 1988; 65: 211-4
- So88 Soeteman A. Erfelijkheidsonderzoek en verzekering: wat mag de verzekeraar? Verzekeringsarchief 1988; 65: 193-201

- St88 Strain L et al. Use of linkage disequilibrium in prenatal diagnosis of cystic fibrosis. Hum Genet 1988; 80: 75-7
- STG88 Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek. Rijswijk 1988
- SVR87 Sociale Verzekeringsraad. Geneeskundige behandeling. Advies over een voorontwerp van wet betreffende de overeenkomst inzake geneeskundige behandeling. Zoetermeer 1987
- Sy86 Syvanen AC. Nucleic acid hybridization: from research tool to routine diagnostic method., Med Biol 1986; 64: 313-24
- TK87 Nota Preventie aangeboren afwijkingen. Tweede Kamer der Staten-Generaal 1987-1988, 20345: 1-52
- Ve79 Vesell ES. Pharmacogenetics: multiple interactions between genes and environment as determinants of drug response. Am J Med 1979; 66: 183-7
- Ve87 Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives on susceptibility to toxic industrial Chemicals. J Industr Med 1987; 44: 505-9
- VGR79 Vereniging voor Gezondheidsrecht. Wat mag en moet bij een aanstellingskeuring? Med Contact: 1980; 28: 849-61
- Wa88 Wald NJ et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. Br Med J 1988; 297: 83-7
- We87 Wersch PJM van. Juridische aspecten van erfelijkheidsonderzoek en -advies. Tijdschr Gezondheidsrecht 1987; 11: 261-6

- We88 Wertz DC, Fletcher JC. Ethics and medical genetics in the United States: a national survey. *Am J Med Genet* 1988; 29: 815-27
- We88a Wert GMWR de. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: de Beaufort ID, Dupuis HM (red). *Handboek gezondheids-ethiek*. van Gorcum, Assen 1988: 447-52
- We88b Wert G de, Engel GL. Erfelijkheidadvisering als instrument van bevolkingseugenetica. Enige kanttekeningen bij de nota 'Preventie aangeboren afwijkingen'. *Med Contact* 1988; 43: 843-5
- We89 Weatherall DJ. Gene therapy. Getting there slowly. *Br Med J* 1989; 298: 691-3
- We89a Wert GMWR de, Wachter MAM. Mag ik Uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Ambo, Baarn 1989
- We89b Wert GMWR de. Niet-therapeutisch onderzoek met pre-embryo's. Enkele kanttekeningen vanuit de ethiek. *Med Contact* 1989; 44: 457-60
- We89c Wert GMWR de. Niet-therapeutische experimenten met (pre)embryo's. Enige ethische kanttekeningen. *Tijdschr Gezondheidsrecht* 1989; 13: 74-85
- Wes87 Westphal H et al. Specificity of gene expression and insertional mutagenesis in transgenic mice. In: Poste G, Crooke ST (red). *New frontiers in the study of gene functions*. Plenum, New York 1987: 111-20
- Wet87 Wetsvoorstel betreffende overeenkomst inzake geneeskundige behandeling 1987 (in behandeling bij de Raad van State)

- Wh88 White R, Lalouel J-M. Chromosome mapping with DNA-markers. Scientific American 1988; 258: 40-8
- WHO83 Community control of hereditary anaemias: Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 1983; 61: 63-80
- Wi88 Wit GW de. Verzekeren: omgaan met risico's en met de toekomst. Oratie Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam 1988
- Wl88 Wladimiroff JW, Sachs ES, Reuss A, Stewart PA, Pijpers L, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities in the presence of fetal structural defects. Am J Med Genet 1988; 29: 289-91
- Wo86 Wolf B et al. Newborn screening for biotinidase deficiency. In: Carter TP, Willey AM (red). Genetic disease, screening and management. Liss, New York 1986: 175-82
- WRR88 Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. De maatschappelijke gevolgen van erfelijkheidsonderzoek. Voorstudies en achtergronden. Verslag van een conferentie op 16-17 juni 1988. SDU, Den Haag 1988
- WVC89 Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Vervolgbrief preventie aangeboren afwijkingen. Rijswijk 1989