



# Richtlijn voorspellend DNA-onderzoek

Commissie kwaliteit van de VKGN

aangepaste versie 20-09-2007  
J.J. van der Smagt

## **Inhoud:**

- I. Inleiding
  - I.1 Vooraf
  - I.2 Doel van de richtlijn
  - I.3 Begripsbepaling
  - I.4 Scope van de richtlijn
2. Randvoorwaarden van voorspellend DNA-onderzoek
  - II.1 Wie komen in aanmerking voor voorspellend DNA-onderzoek
  - II.2 Wie bieden voorspellend DNA-onderzoek aan
  - II.3 Voorwaarden voor het aanbieden van voorspellend DNA-onderzoek
3. Algemene aspecten van voorspellend DNA-onderzoek
  - III.1a Autonomie, keuzevrijheid en recht op niet weten
  - III.1b Schildrecht en claimrecht
  - III.2 Het begrip behandelbaarheid
  - III.3 Betrouwbaarheid van voorspellend DNA-onderzoek
  - III.4 Categorieën aandoeningen waarvoor voorspellend DNA-onderzoek wordt aangeboden
  - III.5a Motivatie – voordelen van voorspellend DNA-onderzoek
  - III.5b Mogelijke risico's en nadelen van voorspellend DNA-onderzoek
  - III.6 Criteria bij afweging en timing van voorspellend DNA-onderzoek
  - III.7 Consequenties van voorspellend DNA-onderzoek voor derden
4. Uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek
  - IV.1 Werkwijze
  - IV.2 Inhoud van de counseling
  - IV.3 Verantwoordelijkheid van de klinisch geneticus
  - IV.4 Gespecialiseerde psychosociale zorg
  - IV.5 De uitslag
  - IV.6 Verslaglegging
  - IV.7 Geheimhouding en anonimiteit
5. Wilsonbekwamen
  - V.1 Voorspellend DNA-onderzoek bij wilsonbekwamen
  - V.2 Uitzonderingen
  - V.3 Uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen
6. Familieonderzoek en voorspellend DNA-onderzoek ten behoeve van derden
  - VI.1 Familieonderzoek
  - VI.2 Voorspellend DNA-onderzoek ten behoeve van derden
  - VI.3 Parallele testen binnen een familie
7. Bijzondere situaties
  - VII.1 Prenatale diagnostiek als voorspellend DNA-onderzoek
  - VII.2 Voorspellend DNA-onderzoek als onderdeel van een psychologische of psychiatrische behandeling
  - VII.3 Voorspellend DNA-onderzoek onder grote tijdsdruk
  - VII.4 Exclusie-testen
8. Samenvatting aanbevelingen
9. Literatuur

## **Inleiding:**

### **I.1 Vooraf**

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn gebaseerd op ervaring opgedaan met voorspellend DNA-onderzoek in de afgelopen 20 jaar binnen de afdelingen klinische genetica (voorheen klinisch genetische centra), en op de beschikbare literatuur over deze materie. Binnen de klinisch genetische centra is onderzoek verricht naar de effecten van voorspellende DNA diagnostiek, met name bij later in het leven optredende ziekten. De aanbevelingen vormen de neerslag van een breed gedeelde consensus binnen de beroepsgroep van klinisch geneticus. De professionele autonomie van de klinisch geneticus brengt echter met zich mee dat in specifieke situaties besloten kan worden om gemotiveerd van de aanbevelingen in deze richtlijn af te wijken.

### **I.2 Doel van de richtlijn**

Doel van deze richtlijn is het bieden van handvatten aan professionals bij de begeleiding van adviesvragers die komen met een verzoek tot voorspellend DNA-onderzoek. De richtlijn bevat nadrukkelijk geen lijst van aandoeningen waarvoor – of situaties waarin voorspellend DNA-onderzoek kan worden overwogen of moet worden uitgesloten. Een dergelijke lijst zou aan continue verandering onderhevig zijn, vanwege enerzijds de uitbreiding van de moleculair diagnostische mogelijkheden en anderzijds de veranderende inzichten met de betrekking tot de behandelbaarheid van specifieke genetisch bepaalde aandoeningen.

### **I.3 Begripsbepaling**

-*Voorspellend DNA-onderzoek (synoniemen: voorspellende DNA-diagnostiek, presymptomatische DNA-diagnostiek):* moleculair onderzoek naar de aanleg voor een genetisch bepaalde aandoening bij individuen bij wie nog geen symptomen waarneembaar zijn en/of die (nog) geen klachten/symptomen van de aandoening ondervinden. Deze individuen zijn in de regel gezond. In het kader van deze richtlijn wordt daarom gesproken van adviesvragers in plaats van patiënten.

De afwezigheid van klachten/symptomen (zoals ervaren door de adviesvrager) is maatgevend voor het voorspellend karakter van het DNA-onderzoek. In dit kader is het niet van doorslaggevend belang of met behulp van een andere vorm van diagnostiek mogelijk zou kunnen worden aangetoond dat het ziekteproces al aan de gang is.

-Waar in deze richtlijn wordt gesproken van voorspellend DNA-onderzoek wordt hiermee het feitelijke DNA-onderzoek inclusief de voorafgaande genetische counseling en begeleiding bedoeld, tenzij duidelijk onderscheid tussen beide wordt gemaakt.

-Sommige auteurs maken onderscheid tussen *predictief testen* (iemand met de mutatie wordt zeker ziek, bv. ziekte van Huntington) en *predispositie testen* (iemand met de mutatie heeft een sterk verhoogd risico op de aandoening, bv. erfelijk mamma-ovarium carcinoom). Hoewel het onderscheid relevant kan zijn wordt met voorspellende DNA-diagnostiek in deze richtlijn zowel predictief testen als predispositie testen bedoeld, tenzij anders vermeld.

-*Genetische counseling:* in dit kader het proces van informatieoverdracht over: medische en genetische aspecten van de aandoening in onderzoek, de maatschappelijke consequenties van het voorspellend DNA-onderzoek, en de begeleiding bij de afweging en uitvoering van het voorspellend DNA-onderzoek.

-*Adviesvrager:* degene die verzoekt om voorspellend DNA-onderzoek. In de meeste gevallen is de adviesvrager ook degene die genetisch wordt onderzocht. In geval van onderzoek bij jonge kinderen of bij wilsonbekwamen kan een ouder of voogd optreden als adviesvrager.

-*Indexpatiënt:* degene binnen een familie bij wie de aandoening is gediagnosticeerd en bij wie een oorzakelijke mutatie is vastgesteld.

-*Familieonderzoek*: het proces van verzamelen van medische informatie over verwanten, die van belang is voor het stellen van de indicatie tot -, en de uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek.

Familieonderzoek kan ook verwijzen naar genetisch onderzoek bij verwanten van een indexpatiënt. In de meeste gevallen zal het hier gaan om nieuwe adviesvragers uit een bekende familie. Soms kunnen familieleden worden getest “op uitnodiging” ten behoeve van derden.

-*Klinisch geneticus*: met de term klinisch geneticus wordt in deze richtlijn bedoeld op een klinisch geneticus of een andere professional die onder eindverantwoordelijkheid van een klinisch geneticus voorspellend DNA-onderzoek aanbiedt.

-*Psychosociaal medewerker*: psycholoog of maatschappelijk werker met speciale expertise op het gebied van genetica en voorspellend testen, die op indicatie kan worden betrokken bij de diagnostiek, begeleiding en nazorg van adviesvragers en hun familieleden.

-*Behandelbaarheid*: zie onder III.2.

-*Wilsonbekwamen*: bij wilsonbekwamen moet onderscheid gemaakt worden tussen kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen. De mate van autonomie van kinderen ten aanzien van medische ingrepen/handelingen is geregeld in de WGBO. Voorspellend DNA-onderzoek is een medische handeling. Met meerderjarige wilsonbekwamen wordt bedoeld op individuen die als gevolg van een verstandelijke beperking of een psychiatrische stoornis niet-oordeelkundig ten aanzien van beslissingen over hun eigen gezondheid worden geacht (in juridische zin is de definitie breder, denk aan coma, dementie e.d.). Een belangrijk verschil tussen kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen in het kader van voorspellend DNA-onderzoek is, dat kinderen in de toekomst in de regel “wilsbekwaam” zullen worden. Dit geldt niet voor mensen met een verstandelijke handicap en een deel van de mensen met een psychiatrische stoornis.

#### **I.4 Scope van de richtlijn**

-De richtlijn voorspellend DNA-onderzoek richt zich op monogeen en oligogeen bepaalde aandoeningen, waarbij het aantonen van een veelal familiespecifieke mutatie leidt tot een sterke verhoging van het risico op het ontstaan van de aandoening in onderzoek, en afwezigheid van de mutatie het ontstaan van de aandoening vrijwel uitsluit.

-Exclusie-testen (een bijzondere vorm van voorspellend DNA-onderzoek waarbij wordt getracht met bepaling van het risicohaplotype zekerheid te verkrijgen over de afwezigheid van de aanleg voor een specifieke aandoening, zonder dat de genetische status van een tussenliggende schakel wordt onthuld) valt wel binnen het bestek van deze richtlijn, hoewel de techniek zelden en dan nog vrijwel uitsluitend bij prenataal onderzoek wordt gebruikt.

-Het testen van veel voorkomende genetische varianten die in beperkte mate bijdragen aan verandering van het risicoprofiel voor frequente aandoeningen, bijvoorbeeld APOE-typering bij Alzheimer dementie, valt buiten het bestek van deze richtlijn.

-Voorspellend onderzoek dat wordt verricht onder de vlag van de wet op het bevolkingsonderzoek, zoals de neonatale screening, valt buiten het bestek van deze richtlijn. Cascadescreening (het actief opsporen van de genetische aanleg voor een aandoening bij zoveel mogelijk verwanten van een indexpatiënt) wordt wel genoemd in deze richtlijn, hoewel dit juridisch gezien onder bevolkingsonderzoek valt.

-Dragerschaponderzoek bij gezonde individuen naar familiair voorkomende gebalanceerde chromosoomafwijkingen, dragerschap voor autosomaal recessieve aandoeningen, en X-linked recessieve aandoeningen bij vrouwen, vallen buiten het bestek van deze richtlijn, omdat het aantonen van dragerschap geen, of slechts in beperkte mate, consequenties heeft voor de eigen gezondheid. Beter is het om in geval van dergelijk dragerschaponderzoek niet te spreken van voorspellende DNA-diagnostiek.

-Prenatale screening en diagnostiek hebben in zekere zin een voorspellend karakter, maar vallen door de bijzondere omstandigheid dat het hier om onderzoek bij een ongeboren kind gaat met de daarbij horende handelingsopties buiten het bestek van deze richtlijn.

## **Randvoorwaarden van voorspellend DNA-onderzoek:**

### **II.1 Wie komen in aanmerking voor voorspellend DNA-onderzoek**

-In aanmerking komen personen die op grond van hun familieanamnese een verhoogd risico hebben op een genetische aandoening waarvoor de aanleg met behulp van voorspellend DNA-onderzoek betrouwbaar kan worden bepaald.

-Om voorspellend DNA-onderzoek te kunnen uitvoeren zal het, een enkele uitzondering daargelaten, nodig zijn dat eerst bij een indexpatiënt diagnostisch DNA-onderzoek is verricht, en een familiespecifieke mutatie is vastgesteld.

-Het samengestelde risico (het berekende risico alle beschikbare gegevens in aanmerking nemend) dat een adviesvrager daadwerkelijk drager is van de aanleg voor de ziekte is, behalve van aandoeningsspecifieke eigenschappen, afhankelijk van de graad van verwantschap ten opzichte van de indexpatiënt (of ander familielid met de aandoening), de leeftijd van de adviesvrager (leeftijdsafhankelijke penetrantie) en eventueel uitkomsten van eerder verricht niet-genetisch onderzoek naar de aandoening. De absolute hoogte van dit samengestelde risico is niet doorslaggevend bij toelating tot voorspellende DNA-diagnostiek, zolang sprake is van een reëel risico in zowel de beleving van de adviesvrager als de klinisch geneticus.

-Degene die getest wordt moet wilsbekwaam zijn en dus, na uitvoerig geïnformeerd te zijn, in staat geacht worden een autonome afweging ten aanzien van wel of niet voorspellend testen te kunnen maken (Zie ook III.1a, IV.3). Alleen in specifieke situaties komen ook wilsonbekwamen in aanmerking om voorspellend getest te worden (Zie III.1a, en V.1 en V.2).

### **II.2 Wie bieden voorspellend DNA-onderzoek aan**

-Voorspellend DNA-onderzoek vindt plaats op de afdelingen klinische genetica en eventueel op klinisch genetische spreekuren elders, of combinatiespreekuren van de klinisch geneticus samen met andere medisch specialisten. De klinisch geneticus is de aangewezen persoon uit te voeren, aangezien adviesvragers gezonde individuen zijn die nog niet onder behandeling staan van een orgaanspecialist, en vanwege het feit dat binnen de afdelingen klinische genetica in ruime mate ervaring is met de interpretatie en begeleiding van dergelijk onderzoek.

- Counseling bij voorspellend DNA-onderzoek vindt plaats door een klinisch geneticus. Counseling kan ook onder supervisie van een klinisch geneticus gebeuren door een klinisch geneticus in opleiding of door een genetisch consulent, al dan niet in opleiding, of een basisarts. Eindverantwoordelijk is in alle gevallen de klinisch geneticus. Bij de counseling kan de klinisch geneticus worden bijgestaan door andere hulpverleners. Veelvuldig wordt gebruik gemaakt van gespecialiseerde psychosociale begeleiding door maatschappelijk werkers of medisch psychologen verbonden aan de afdelingen klinische genetica.

-Bovengenoemde afbakening van competenties tussen klinisch geneticus enerzijds en orgaanspecialist anderzijds is niet geheel scherp. Voorbeeld: de cardioloog die een ECG maakt bij een pasgeboren kind uit een familie met een erfelijk bepaalde hartritmestoornis, of de nefroloog die een nierecho maakt bij een jong kind van een ouder met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte, verrichten beiden in feite voorspellend onderzoek op een moment dat dit voor een behandeling wellicht niet opportuun is. Het is zorgvuldig dat de orgaanspecialist bij dergelijk onderzoek in een presymptomatische situatie dezelfde mate van zorgvuldigheid en terughoudendheid betracht als voorgesteld in deze richtlijn.

### **II.3 Voorwaarden voor het aanbieden van voorspellend DNA-onderzoek**

- Voor voorspellend DNA-onderzoek wordt samengewerkt met een geaccrediteerd DNA-laboratorium, volgens de kwaliteitsbepalingen van dit laboratorium. Voor zover mogelijk wordt voorspellend DNA-onderzoek uitgevoerd in hetzelfde laboratorium waarin ook de indexpatiënt uit de familie is getest.
- Op de afdeling klinische genetica is een lokaal protocol of zijn lokale afspraken gemaakt hoe voorspellende DNA-diagnostiek voor specifieke aandoeningen wordt uitgevoerd (zie IV.1). Complexe aanvragen en uitzonderingssituaties moeten van tevoren kunnen worden besproken in een multidisciplinair team, waarin naast klinisch genetici ook een medisch psycholoog of een maatschappelijk werker zitting heeft.
- Op de afdeling klinische genetica bestaat de mogelijkheid tot begeleiding en nazorg door een medisch psycholoog of maatschappelijk werker met specifieke expertise op het gebied van problematiek die kan voortvloeien uit voorspellend testen. Deze professionals maken deel uit van het behandelteam en kunnen ook in diagnostische zin worden ingezet, waar het gaat om het beoordelen van de draagkracht en het vermogen tot aanpassing van adviesvragers
- Er moeten lokale afspraken gemaakt worden met verschillende orgaanspecialisten ten aanzien van het verrichten van aanvullend onderzoek, periodieke follow-up of screening, en eventueel behandeling, voor die situaties of aandoeningen waar dit medisch relevant is, ten behoeve van adviesvragers die een ongunstige uitslag van voorspellend DNA-onderzoek ontvangen.

## **Algemene aspecten van voorspellend DNA-onderzoek:**

### **III.1a Autonomie, keuzevrijheid en het recht op niet weten**

- De uitkomst van voorspellend DNA-onderzoek heeft in de regel belangrijke consequenties in de persoonlijke levenssfeer van de betrokkene en zijn of haar familie. Afhankelijk van de aard van de aandoening kunnen daar ook nog belangrijke implicaties ten aanzien van het al dan niet starten van medische controles of een preventieve behandeling bij komen. Het is zeker niet vanzelfsprekend dat iemand met een verhoogd risico op een erfelijke aandoening over zijn of haar genetische status wil worden geïnformeerd. Uitgangspunt is dat voorspellend DNA-onderzoek de weloverwogen autonome keuze moet zijn van degene die wordt onderzocht. Hieraan gespiegeld is het recht op niet weten: het recht om niet de genetische status te vernemen.
- De autonomie die moet worden gewaarborgd betreft de autonomie van degene die wordt onderzocht en dat is niet noodzakelijkerwijs die van de adviesvrager. Wanneer degene die wordt onderzocht niet de adviesvrager zelf is, meestal in geval van een ouder die voorspellend DNA-onderzoek vraagt voor een kind, kan er een spanningsveld bestaan tussen de autonomie van het kind en die van de ouder als opvoeder (zie V.1). Voorop staat de autonomie van het kind.
- Van belang is te realiseren dat in een groot deel van de gevallen een voorspellende DNA-test risicomodificerend werkt voor verwanten (d.w.z. dat de kans dat zij ook de mutatie dragen als gevolg van de test toe- of afneemt). Er kan hierdoor een spanningsveld ontstaan tussen de autonomie van verschillende individuen (inbreuk op het recht op niet weten, zie III.7).
- Autonomie en bescherming van het recht op “niet weten” spelen een rol bij elk verzoek tot voorspellend DNA-onderzoek. Deze begrippen zijn urgenter wanneer het gaat om aandoeningen waar geen behandeling voor bestaat.
- Het testen van wilsonbekwamen maakt inbreuk op hun autonomie, maar kan toch gerechtvaardigd zijn wanneer als gevolg van het voorspellend DNA-onderzoek voor hen zelf winst in medische zin kan worden behaald.
- De klinisch geneticus als aanbieder van voorspellende DNA-diagnostiek is gehouden de autonomie van degene die wordt onderzocht te bewaken en het maken van een vrije keuze ten aanzien van voorspellend DNA-onderzoek te faciliteren.

### **III.1b Schildrecht en Claimrecht**

-Uitgaande van een volwassen wilsbekwame adviesvrager is van belang dat onder geen enkele omstandigheid voorspellend DNA-onderzoek wordt uitgevoerd tegen de uitdrukkelijke wil van de adviesvrager (recht op niet weten). Er is geen beperking aan dit schildrecht. In overeenstemming met dit onbeperkte schildrecht acht de beroepsgroep het niet acceptabel wanneer financiële dienstverleners/verzekeraars e.d., in risicofamilies het ondergaan van voorspellend DNA-onderzoek als voorwaarde stellen voor toegang tot specifieke producten.

-Er zijn daarentegen wel beperkingen te stellen aan het claimrecht met betrekking tot voorspellend DNA-onderzoek. Een volwassen wilsbekwame adviesvrager kan voorspellend DNA-onderzoek worden onthouden wanneer hiervoor, na analyse door de klinisch geneticus en eventueel geraadpleegde derden, onvoldoende indicatie bestaat, er factoren zijn aan te wijzen waardoor het onderzoek extra risico's met zich meebrengt, of het onderzoek onvoldoende betrouwbaar kan worden uitgevoerd.

### **III.2 Het begrip behandelbaarheid**

-Behandelbaarheid is een belangrijk gegeven bij de afweging en timing van voorspellend DNA-onderzoek. Bij voorspellend genetisch onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen behandelbare aandoeningen en aandoeningen waarvoor vooralsnog geen behandeling mogelijk is.

-Met behandelbaarheid wordt in het kader van voorspellend DNA-onderzoek bedoeld de beschikbaarheid van een preventieve medische (medicamenteuze of chirurgische) behandeling (primaire preventie) die het ontstaan van verschijnselen van de aandoening kan voorkomen of uitstellen, of die het ontstaan van complicaties als gevolg van de aandoening kan voorkomen of minder waarschijnlijk maken.

Met behandelbaarheid kan in dit kader ook worden bedoeld het instellen van periodieke controles en follow-up onderzoek door een orgaanspecialist (secundaire preventie), met als doel verschijnselen van de aandoening eerder dan gebruikelijk op te sporen, zodat op tijd een behandeling kan worden gestart en de kans op genezing toeneemt.

-Met behandelbaarheid wordt niet bedoeld de aanwezigheid van handelingsopties. Mensen kunnen zeer goede redenen hebben om zich voorspellend te laten testen voor een onbehandelbare genetische aandoening. Handelingsopties zullen ook in geval van onbehandelbare aandoeningen in de regel aanwezig zijn. De aanwezigheid van handelingsopties kan worden aangevoerd als argument om ook voor onbehandelbare aandoeningen wel voorspellende DNA-diagnostiek aan te bieden.

-In geval van een behandelbare genetische aandoening mag verwacht worden dat als gevolg van voorspellend DNA-onderzoek in medische zin gezondheidswinst kan worden behaald.

-In geval van onbehandelbare aandoeningen geldt deze gezondheidswinst niet. Mogelijke winst voor adviesvragers berust dan op het wegnemen van de angst en onzekerheid die voortvloeien uit de onbekendheid met de eigen genetische status, in geval van een gunstige uitslag. Daarnaast kan winst worden behaald door het vergemakkelijken van beslissingen die de adviesvrager moet nemen in de persoonlijke levenssfeer (handelingsopties), bv. ten aanzien van werk of kinderwens, in geval van zowel een gunstige als ongunstige uitslag.

-Bij behandelbare aandoeningen moet onderscheid gemaakt worden tussen die aandoeningen waar het effect van een preventieve/vroegtijdige behandeling bewezen is (bv. bètablokkade bij lang-QT syndroom type I en II en preventieve chirurgie bij erfelijk mamma-ovarium carcinoom) en die aandoeningen waar dit effect nog minder duidelijk vaststaat, maar logischerwijs mag worden verwacht (bv. erfelijk bepaalde hartspierziekten), of waar alleen deelverschijnselen van de aandoening kunnen worden behandeld.

-Adviesvragers dienen te voren over de behandelingsmogelijkheden, en de waarde en implicaties van deze behandelingsmogelijkheden in hun specifieke situatie, te zijn geïnformeerd.

### **III.3 Betrouwbaarheid van voorspellend DNA-onderzoek**

-De betrouwbaarheid van de genetische bepaling (aanwezigheid of afwezigheid van de aanleg) dient optimaal te zijn. In de regel betekent dit dat vooraf een familiespecifieke mutatie bekend moet zijn, of dat in een familie vooraf koppelingsonderzoek is verricht. Er bestaat een voorkeur voor directe mutatieanalyse, indien mogelijk.

-Naast de betrouwbaarheid van de laboratoriumbepaling op zich geldt dat de voorspellende waarde van een uitslag ten aanzien van het al dan niet ziek worden, van test tot test sterk kan verschillen. Bij predictief testen zullen, in geval van een ongunstige uitslag, op den duur zeker ziekteverschijnselen optreden. Bij predispositie testen bestaat bij een ongunstige uitslag een sterk verhoogd risico op het ontstaan van ziekte, maar is dit niet zeker. De adviesvrager dient van te voren op de hoogte te zijn van de betekenis van de verschillende mogelijke testuitslagen van voorspellend DNA-onderzoek, tegen de achtergrond van zijn of haar persoonlijke situatie. Deze interpretatie vooraf van mogelijke testuitslagen is de verantwoordelijkheid van de klinisch geneticus.

-Voor zeldzame erfelijke ziekten geldt dat het aantonen van afwezigheid van de familiespecifieke aanleg voor de ziekte betekent dat de aandoening vrijwel zeker niet zal ontstaan. Voor frequentere aandoeningen, als bijvoorbeeld borstkanker of darmkanker, betekent afwezigheid van de familiespecifieke aanleg een reductie van het verhoogde risico tot het bevolkingsrisico.

-In geval van een ongunstige uitslag is het risico op verschijnselen of complicaties van de aandoening, als gevolg van de aangetoonde aanwezigheid van de aanleg, afhankelijk van de penetrantie van de aandoening.

-Wanneer gegevens bekend zijn over de leeftijdsafhankelijke penetrantie van het betrokken gemuteerde gen kan deze kennis bij adviezen worden gebruikt.

#### **III.4 Categorieën aandoeningen waarvoor voorspellend DNA-onderzoek wordt aangeboden**

-Voorspellend DNA-onderzoek is mogelijk voor iedere in hoofdzaak monogeen bepaalde aandoening waarvan de verschijnselen niet bij de geboorte reeds duidelijk zijn, en het genetisch defect aantoonbaar is.

-In de praktijk kunnen echter een drietal belangrijke ziektecategorieën worden onderscheiden, die gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor de grote meerderheid van de verzoeken tot voorspellend DNA-onderzoek:

- a.) later in het leven optredende neurodegeneratieve aandoeningen (ziekte van Huntington, spinocerebellaire ataxieën, preseniele dementieën e.d.).
- b.) oncologische aandoeningen (erfelijk borst- en eierstokkanker, HNPCC, polyposis coli e.d.)
- c.) erfelijk bepaalde hartritmestoornissen en hartspierziekten.

Een belangrijk onderscheid tussen categorie a.) en categorieën b.) en c.) wordt gevormd door het verschil in behandelbaarheid. Vooralnog zijn de neurodegeneratieve aandoeningen onbehandelbaar. Verzoeken tot voorspellend DNA-onderzoek in categorie a.) zijn meestal ingegeven door angst of door belemmeringen die worden ervaren als gevolg van onzekerheid over de eigen genetische status. Kinderwens speelt vaak een rol. Verzoeken tot prenatale diagnostiek komen met regelmaat voor. In de categorieën b.) en c.) staat het behalen van gezondheidswinst door het instellen van een preventieve behandeling, of vroegtijdige opsporing van ziektegerelateerde problemen, meestal voorop. Verzoeken tot prenatale diagnostiek zijn een uitzondering.

#### **III.5a Motivatie – voordelen van voorspellend DNA-onderzoek**

-Zoals blijkt uit III.4 speelt de aard van de aandoening een rol bij de motivering van voorspellend DNA-onderzoek. Daarnaast kunnen uiteraard een groot aantal persoonsgebonden factoren een rol spelen. Mogelijke voordelen van voorspellend DNA-onderzoek zijn:



- a.) In de regel kan in tenminste 50% van de gevallen de aanleg voor de aandoening worden uitgesloten. Het risico neemt af tot  $\leq$  het bevolkingsrisico.
- b.) Het wegnemen van een belemmerende of angst veroorzakende onzekerheid over de eigen genetische status.
- c.) Het instellen van een preventieve behandeling of beleid gericht op vroege opsporing van verschijnselen bij mutatiedragers.
- d.) Het voorkomen van overbehandeling / onnodig periodiek medisch onderzoek bij niet-mutatiedragers.
- e.) Het faciliteren van kwalitatief betere keuzen in de persoonlijke levenssfeer, bijvoorbeeld ten aanzien van beroep.
- f.) Het faciliteren van beslissingen ten aanzien van kinderwens en de mogelijkheid van eventuele prenatale diagnostiek.

Deze lijst is niet uitputtend.

### **III.5.b Mogelijke risico's en nadelen van voorspellend DNA-onderzoek**

- a.) Stigmatisering van mutatiedragers (verminderde toegang tot b.v. verzekeringen, bepaalde beroepen e.d.).
- b.) Spijt van de beslissing tot voorspellend DNA-onderzoek bij een ongunstige uitslag.
- c.) Subjectieve beleving van klachten en gezondheidsverlies, in geval van een ongunstige uitslag, ofschoon nog geen objectieve verschijnselen van de aandoening aanwezig zijn.
- d.) In geval van een ongunstige uitslag: het vervangen van onzekerheid over de genetische status door onzekerheid over óf, wanneer en hoe de aandoening tot uiting zal komen.
- e.) In geval van een ongunstige uitslag: toegenomen zorg over reeds aanwezige kinderen of naasten, van wie het risico door de uitslag is toegenomen.
- f.) In geval van een gunstige uitslag: het uitblijven van de verwachte subjectieve verbetering van de kwaliteit van leven, als gevolg van:
  - “survival guilt”.
  - verlies van een excuus voor “mislukken” in bepaalde aspecten van het leven.
  - ontevredenheid over eerder in het licht van de verwachte ziekte genomen beslissingen en gemaakte keuzes.
  - uitstoting/er niet meer bij horen in de familie .
  - toegenomen zorg/verantwoordelijkheid voor naasten die wel ziek zijn/worden.

Deze lijst is niet uitputtend.

### **III.6 Criteria bij de afweging en timing van voorspellend DNA-onderzoek**

-Personen die voldoen aan de criteria zoals vermeld in II.1 kunnen in aanmerking komen voor voorspellend DNA-onderzoek wanneer zij, na goed geïnformeerd te zijn, deze keuze maken.

-Voor de timing van voorspellend DNA-onderzoek kan, naast een groot aantal factoren dat verschilt per adviesvrager, van belang zijn de leeftijd waarop de aandoening tot uiting kan komen, en de leeftijd waarop een preventieve behandeling of periodieke controle moet worden gestart.

-Wilsonbekwamen die niet in staat kunnen worden geacht om een autonome keuze te maken, kunnen in principe alleen in aanmerking komen voor voorspellend DNA-onderzoek wanneer dit in hun eigen medisch belang is (zie ook V.1).

-Wanneer de debuutleeftijd van een aandoening, die voldoet aan het behandelbaarheids criterium, noopt tot het starten van een preventieve behandeling of periodieke controles op de kinderleeftijd, kan voorspellend DNA-onderzoek worden beschouwd als zijnde in het medisch belang van het kind. Dit

geldt echter in sterkere mate indien periodieke controles belastend zijn, bijvoorbeeld doordat zij een invasief karakter hebben (sigmoïdoscopie bij familiale adenomateuze polyposis).

-Volgens de WGBO is de beslissing over het al dan niet ondergaan van een medisch onderzoek tot de leeftijd van 12 jaar het domein van de ouder/voogd. Tussen de 12 en 16 jaar is dit de gezamenlijke beslissing van kind en ouder/voogd, terwijl vanaf de leeftijd van 16 jaar het kind vrij is eigen beslissingen ten aanzien van het ondergaan van medische onderzoeken te nemen. Dit heeft belangrijke implicaties voor het informed consent (alleen van de ouder/voogd, van kind en ouder/voogd beiden, of alleen van het "kind").

-Historisch ligt de (ongeschreven) leeftijdsgrens voor voorspellend DNA-onderzoek voor later in het leven optredende aandoeningen (waarvoor op dat moment nog geen behandeling of controle aangewezen is) bij 18 jaar. Twee jaar later dan in de WGBO voorzien is. Gezien aard van de afwegingen die gemaakt moeten worden, en het onomkeerbare karakter van de kennis die verkregen wordt over de eigen genetische status, acht de meerderheid van de beroepsgroep het niet in het belang van adviesvragers om op jeugdige leeftijd diagnostiek naar later in het leven optredende aandoeningen aan te bieden. Daarom is besloten vooralsnog vast te houden aan een leeftijdsgrens van 18 jaar. Dit is een "conservatieve" keuze waarvoor wetenschappelijke evidentie feitelijk ontbreekt. Het hanteren van een ondergrens voor leeftijd mag niet leiden tot een situatie waarin jongeren met een hoog genetisch risico zich niet gehoord voelen. Het kan in voorkomende gevallen belangrijk zijn om jeugdigen, onder 18 jaar, reeds te counsellen en te begeleiden bij het maken van afwegingen omtrent toekomstig voorspellend DNA-onderzoek. Omgekeerd is een leeftijd ouder dan 18 jaar geen garantie dat iemand tot een autonoom en weloverwogen besluit kan komen. Een "case by case" benadering volgens de zorgvuldigheidseisen zoals in deze richtlijn vastgelegd, moet garanderen dat recht wordt gedaan aan de belangen van jeugdige adviesvragers, waarbij het uitstellen van het voorspellend testen tot na het 18<sup>e</sup> jaar een uitgangspunt is.

### **III.7 Consequenties van voorspellend DNA-onderzoek voor derden**

Voorspellend testen van een specifiek individu kan risicomodificerend werken voor andere familieleden. Bij de afweging wel of geen voorspellend DNA-onderzoek prevaleert de wens van de adviesvrager, zelfs als hiermee de facto ook mutatie dragerschap bij een ander familielid zou kunnen worden aangetoond (bv. bij een ééneiige tweeling of een tussenliggende schakel). M.a.w. het feit dat de test ook informatie over derden genereert kan op zich zelf geen reden zijn om een individu van de test uit te sluiten. Van groot belang is echter dat de klinisch geneticus zich van een dergelijk conflict in belangen op de hoogte stelt en dit onderkent, dat dit bij de counseling wordt betrokken en dat wordt gezocht naar oplossingen. Om waar mogelijk te voorkomen dat een dergelijk belangenconflict tot verstoorde familierelaties leidt is betrokkenheid van een psychosociaal hulpverlener gewenst.

## **Uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek:**

### **IV.1 Werkwijze**

-De uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek en de bijbehorende genetische counseling is vastgelegd in lokale protocollen, of hierover bestaan lokale werkafspraken.

-In dergelijke protocollen of werkafspraken worden verschillende aspecten van de zorg vastgelegd, zoals het al dan niet standaard aanbieden van psychosociale begeleiding, de inhoud van de counseling, minimale bedenktijdperiode, uitslagtermijnen, de wijze waarop uitslagen worden gecommuniceerd etc.

-De eisen die aan de bijbehorende counseling/begeleiding worden gesteld zijn voor een belangrijk deel afhankelijk van de aard van de aandoening waarvoor voorspellend DNA-onderzoek wordt aangeboden. Bij de afweging van voorspellend DNA-onderzoek spelen in geval van een onbehandelbare neurodegeneratieve aandoening heel andere factoren een rol dan bij een oncologische aandoening, waar

preventieve chirurgie aan de orde moet komen. Dit, vervolgens, is weer heel anders dan de hartritmestoornis waar medicamenteuze behandeling vaak afdoende bescherming biedt. Het is daarom met betrekking tot de werkwijze bij voorspellend DNA-onderzoek aan te raden om uit te gaan van ziekten of ziektecategorieën en niet van voorspellend DNA-onderzoek als één vorm van diagnostiek, die maar op één manier kan worden uitgevoerd.

-Afdelingen die voorspellend DNA-onderzoek aanbieden dienen tenminste afspraken gemaakt te hebben over de vorm van de counseling/begeleiding voor de drie hoofdcategorieën waarbinnen de meeste verzoeken tot voorspellend DNA-onderzoek vallen (zie III.4).

#### **IV.2 Inhoud van de counseling**

De inhoud van de counseling is afhankelijk van de aandoening die wordt onderzocht en de persoonlijke omstandigheden van de adviesvrager. De hieronder genoemde onderwerpen zijn daarom niet in alle gevallen relevant. Het kunnen belangrijke thema's zijn, die in de counseling voorafgaand aan het feitelijke DNA-onderzoek aan de orde kunnen komen:

- a.) karakteristieken van de aandoening:
  - symptomen
  - debuutleeftijd
  - behandelbaarheid
- b.) genetische aspecten:
  - samengestelde risico op mutatiedragerschap
  - penetrantie (m.a.w. kans op symptomen/complicaties in geval van mutatiedragerschap)
  - modificatie van risico op mutatiedragerschap voor derden (1e graadsverwanten)
- c.) persoonlijke motivatie om de test te ondergaan:
  - waarom nu
  - hoe verhoudt de psychologische draagkracht zich tot de belasting van het onderzoek
- d.) attitude van partner en eventueel andere voor de adviesvrager belangrijke personen ten opzichte van de test
- e.) verwachte voordelen van voorspellende DNA-diagnostiek
- f.) verwachte consequenties van een gunstige dan wel ongunstige uitslag ten aanzien van:
  - persoonlijk functioneren
  - relaties met familieleden en anderen
  - beroepsuitoefening
- g.) nadelen van ongunstige testuitslag ten aanzien van subjectief welbevinden
- h.) mogelijke stigmatisering; de beperking van de toegang tot levensverzekeringen en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen en geldende regelgeving hieromtrent
- i.) consequenties ten aanzien van kinderwens en eventuele prenatale diagnostiek
- j.) privacy aspecten, wie worden wel en niet in vertrouwen genomen, informatie aan derden

- k.) aanwezigheid van een “vangnet”; wie zal er zijn voor opvang en steun in geval van een ongunstige uitslag
- l.) gang van zaken bij het onderzoek, de communicatie van de uitslag, de verslaglegging

Aan het eind van deze intake-fase moet de klinisch geneticus er van overtuigd zijn dat de adviesvrager een weloverwogen verzoek tot voorspellend DNA-onderzoek doet, en de draagkracht van adviesvrager voldoende is om het onderzoek te kunnen ondergaan. Deze fase wordt afgesloten met formeel verkrijgen van toestemming van de adviesvrager voor het uitvoeren van het onderzoek (informed consent). Hiervan wordt een aantekening in het dossier gemaakt. Locale protocollen kunnen vereisen dat de adviesvrager hiervoor tekent.

### **IV.3 Verantwoordelijkheid van de klinisch geneticus**

-Alvorens over te gaan tot het DNA-onderzoek dient de klinisch geneticus na te gaan of aan de randvoorwaarden voor voorspellend DNA-onderzoek is voldaan (zie II.1) en of de adviesvrager voldoet aan de criteria zoals vermeld onder III.6.

-Alvorens over te gaan tot het DNA-onderzoek dient de klinisch geneticus na te gaan of de adviesvrager in grote lijnen heeft begrepen wat besproken is in de counseling en op de hoogte is van de betekenis van de verschillende mogelijke uitslagen van voorspellend DNA-onderzoek.

-Alvorens over te gaan tot het voorspellend DNA-onderzoek dient de klinisch geneticus zich af te vragen of de adviesvrager voldoende bedenktijd heeft gehad om een weloverwogen beslissing te nemen. Met name in geval van onbehandelbare aandoeningen is het raadzaam om bedenktijd in te bouwen na het eerste consult.

-Alvorens over te gaan tot het DNA-onderzoek worden nagegaan of, naar inzicht van de klinisch geneticus, de psychologische draagkracht van de adviesvrager voldoende is om het onderzoek te ondergaan. De klinisch geneticus zal zich, zeker in ingewikkelde situaties, bij het vellen van dit oordeel laten bijstaan tot andere hulpverleners (psychologen of maatschappelijk werkers). Van belang is na te gaan of er omstandigheden zijn die een extra risico vormen bij het voorspellend DNA-onderzoek. Dit geldt vooral in geval van ernstige en onbehandelbare aandoeningen. Een extra risico kan zowel in de persoon van de adviesvrager gelegen zijn (bv. de aanwezigheid van een depressie of verwardheid), als situationeel bepaald zijn (bv. een echtscheidingsprocedure of ontslagprocedure e.d.). Van geval tot geval moet beoordeeld worden of het voorspellend DNA-onderzoek op dat moment doorgang moet vinden. Wanneer adviesvragers voor psychische of psychiatrische problemen onder behandeling zijn, is het raadzaam overleg te hebben met de behandelaar. Uiteraard is hiervoor toestemming van de adviesvrager vereist.

-De klinisch geneticus dient zo veel mogelijk het maken van een autonome keuze te faciliteren. Families kunnen als “één front” opereren ten aanzien van vraagstukken die de ziekte, waar de familie door getroffen is, betreffen. Ook volwassenen kunnen onder grote druk van derden staan om voor of tegen testen te besluiten. Dit wordt versterkt door het feit dat zij vaak voor steun moeten kunnen terugvallen op dezelfde familie. Regelmatig komen adviesvragers samen met familieleden. Het is zorgvuldig er voor te zorgen de verschillende adviesvragers in ieder geval ook afzonderlijk te spreken, zodat voldoende ruimte ontstaat om de persoonlijke afweging te kunnen maken en bespreken.

-De klinisch geneticus moet zorgen dat, daar waar nodig, ter zake kundige psychosociale begeleiding wordt geboden en nazorg is geregeld.

-De klinisch geneticus moet zorgen voor goede verslaglegging, en moet daar waar relevant aangeven welke verwijzing nodig is voor preventieve behandeling of periodieke controle. In de regel zal de huisarts als verwijzer optreden.

#### **IV.4 Gespecialiseerde psychosociale zorg**

De indicatiestelling voor gespecialiseerde psychosociale zorg is aan de klinisch geneticus en kan voor specifieke situaties geregeld zijn in lokale protocollen. Hieronder volgt een korte leidraad:

-Uitgangspunt in alle gevallen is dat toegang tot psychosociale begeleiding laagdrempelig dient te zijn.  
-Psychosociale begeleiding dient standaard te worden aangeboden bij testen van minderjarige kinderen, maar ook bij voorkeur ook in situaties waarin jong volwassenen worden getest, op een moment dat een uitslag voor hen nog geen behandelingsconsequenties heeft. In geval van onbehandelbare aandoeningen zal in de regel een aanbod voor psychosociale begeleiding worden gedaan.

-Indicaties voor het aanbieden van psychosociale begeleiding kunnen zijn, groter dan gemiddelde draaglast (bijzondere positie in familie, bijkomende aandoeningen, life-events), geringe psychologische draagkracht (verstoorde rouwverwerking, inadequate coping, angststoornissen, depressie), psychologische of psychiatrische interventies in de voorgeschiedenis, verandering in genetische situatie (in eerste instantie geen mutatie gevonden, later alsnog), conflicterende belangen binnen familie ten aanzien van voorspellend testen, testen onder hoge druk (bv. reeds bestaande zwangerschap), bijzondere situaties (bv. terminaal zieken die zich willen laten testen ten behoeve van derden etc. etc.).

-Indicaties voor “decisional counseling” (beslissingsproblematiek): onzekerheid of langdurige twijfel bij een adviesvrager over het ondergaan van de test, en adviesvragers die ingrijpende beslissingen moeten nemen op basis van een testuitslag (bv. wel of niet profylactische operatie).

-Het aanbod van psychosociale begeleiding heeft het karakter van een (meer of minder dringend) advies. Het is in principe niet imperatief. Uitzonderingen zijn echter mogelijk. Psychosociaal hulpverleners kunnen ook een rol spelen in diagnostische zin, wanneer er bijvoorbeeld twijfel bestaat aan de draagkracht of psychische gesteldheid van een adviesvrager. In dit geval is medewerking van de adviesvrager aan een psychosociale inventarisatie vereist, en kan voorspellend DNA-onderzoek ook aan hem of haar onthouden worden, wanneer blijkt dat de adviesvrager zich aan dit deel van de behandeling onttrekt.

-De lijst van indicaties is niet uitputtend.

#### **IV.5 De uitslag**

Van te voren wordt met de adviesvrager afgesproken hoe de uitslag zal worden gegeven. In de meeste gevallen zal een uitslaggesprek plaatsvinden op de polikliniek. Het heeft de voorkeur ten tijde van de bloedafname een afspraak voor het uitslaggesprek te plannen, op een moment dat de uitslag zeker beschikbaar zal zijn. Dit heeft als voordeel dat de adviesvrager niet langdurig in spanning zit of de oproep komt, en zich beter op de uitslag kan voorbereiden.

In de regel is het verstandig dat adviesvragers iemand voor steun meebrengen naar het uitslaggesprek. Uiteraard heeft adviesvrager ook op het moment dat de uitslag gereed is nog steeds het recht deze niet te willen vernemen.

#### **IV.6 Verslaglegging**

Bericht, waarin de uitslag en de belangrijkste consequenties van het onderzoek staan vermeld, wordt gestuurd aan de adviesvrager zelf. Daarnaast wordt ook bericht gestuurd aan de huisarts, en indien relevant aan andere verwijzers en/of behandelaars.

De adviesvrager kan aangeven dat hij of zij niet wil dat informatie over het onderzoek naar derden (artsen) wordt verstuurd. Argument hiervoor is dat de adviesvrager op het moment van voorspellend testen niet daadwerkelijk ziek is, en dat hij of zij informatie over de genetische status zelf wil beheren. Het komt regelmatig voor dat adviesvragers angstig zijn dat verspreiding van de uitslag er uiteindelijk toe zal leiden dat de informatie wederrechtelijk in onbevoegde handen valt. Een verzoek andere artsen, inclusief de huisarts, niet op de hoogte te stellen van de uitslag van het onderzoek zal worden gehonoreerd op uitdrukkelijk verzoek van de adviesvrager.

De beroepsgroep is van mening dat het zelden in het belang van de adviesvrager is om de huisarts niet in te lichten.

#### **IV.7 Geheimhouding en anonimiteit**

-Als onderdeel van het medisch dossier vallen de uitslagen van voorspellend DNA-onderzoek onder de geheimhoudingsplicht. De WGBO is hier onverkort van toepassing. Ook in het kader van voorspellende DNA-diagnostiek kan het voorkomen dat de klinisch geneticus een conflict van plichten ervaart. Bijvoorbeeld ingeval dat, als gevolg van een voorspellende DNA-test, een ernstig risico op mogelijk te voorkomen gezondheidsschade bij verwanten duidelijk wordt, maar de adviesvrager weigert de verwanten hierover in te lichten. In geval van een dergelijk conflict van plichten kan de klinisch geneticus na zorgvuldige afweging, wanneer andere mogelijkheden zijn uitgeput, besluiten om de geheimhouding omtrent de genetische status van zijn adviesvrager te schenden (zie VI.1).

- Adviesvragers kunnen niet anoniem worden getest. Verzoeken hiertoe komen voort uit angst voor maatschappelijke repercussies in geval van een ongunstige test uitslag. Een adviesvrager kan bedingen dat geen schriftelijke verslaglegging aan derden plaatsvindt en kan achteraf een verzoek tot vernietiging van het volledige dossier indienen. Dit zal gebeuren volgens de geldende regelgeving.

### **Wilsonbekwamen**

Deze paragraaf beschrijft een aantal aspecten met betrekking tot voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen en volwassenen die door een verstandelijke beperking of psychiatrische stoornis niet in staat kunnen worden geacht om zelfstandig een beslissing over voorspellende DNA-diagnostiek te nemen. Een belangrijk verschil is dat bij kinderen hun toekomstige autonomie in het geding is, terwijl dit voor meerderjarige wilsonbekwamen vaak niet geldt.

#### **V.1 Voorspellend DNA-onderzoek bij wilsonbekwamen**

-Diagnostisch DNA-onderzoek bij kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen wordt veelvuldig toegepast ten einde een oorzaak vast te stellen voor manifeste ziekteverschijnselen, aangeboren afwijkingen, of een verstandelijke handicap. In een dergelijke situatie is DNA-onderzoek niet wezenlijk verschillend van andere vormen van diagnostiek.

-Grote voorzichtigheid wordt betracht met voorspellend DNA-onderzoek bij gezonde kinderen, omdat zij niet zelf hiervoor kunnen kiezen. Hiervan afgeleid past eenzelfde mate van voorzichtigheid bij meerderjarige wilsonbekwamen. Verzoeken tot voorspellende DNA-diagnostiek komen in deze laatste groep overigens minder vaak voor.

Een aantal redenen is aan te voeren voor de voorzichtigheid met voorspellende DNA-diagnostiek bij kinderen, die allen hun oorsprong vinden in de bijzondere situatie van het kind:

- a.) bescherming van de autonomie van het kind
- b.) onvoorspelbaarheid van maatschappelijke en medische ontwikkelingen op langere termijn
- c.) zorg over de invloed die kennis van de eigen genetische status zou kunnen hebben op de psychosociale ontwikkeling van het opgroeiende kind

Ad a.) Zie ook III.1a en III.6. Voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen is strijdig met het belangrijke uitgangspunt dat dit type onderzoek het gevolg moet zijn van een weloverwogen autonome keuze. Een kind of meerderjarige wilsonbekwame kan een dergelijke weloverwogen keuze niet maken. In het geval van een kind komt daar bij dat voorspellend DNA-onderzoek op de kinderleeftijd het kind van de mogelijkheid berooft later zelf tot een weloverwogen autonome beslissing te komen.

-Toch is bescherming van autonomie van het kind geen doel op zich. Op het moment dat verwacht kan worden dat vroegtijdige behandeling of het vroegtijdig starten van periodieke controles voor het kind winst in medische zin kan opleveren, wordt voorspellend testen van kinderen aangeboden. Afhankelijk van de medische situatie kan dit aanbod zelfs het karakter hebben van een dwingend advies.

-Het voorspellend testen gebeurt bij voorkeur op een moment dat kennis van de genetische status voor een behandeling of periodieke controle opportuun is. Volgens de WGBO kan een kind vanaf de leeftijd van 12 jaar meebeslissen over het al dan niet ondergaan van voorspellend DNA-onderzoek. In situaties waar medische interventie of controle op zeer jeugdige leeftijd (voor het 10<sup>e</sup> jaar) noodzakelijk is, zoals bij veel voorkomende vormen van het lang QT-syndroom, zijn de argumenten om te wachten met het onderzoek minder sterk. Van te voren staat immers al vast dat de autonomie van het kind niet beschermd kan worden, vanwege het overstijgend medisch belang. De autonomie van de ouders die beargumenteerd geïnformeerd willen worden over de genetische status van hun kind, ondanks het feit dat een preventieve behandeling of controle nog niet nodig is, kan dan zwaarder wegen.

-Ouders vragen regelmatig, met de beste bedoelingen en uit oprechte zorg, om voorspellend DNA-onderzoek bij hun kinderen, voor onbehandelbare en/of later in het leven optredende aandoeningen. Zeker wanneer de diagnose in de familie recent is gesteld vormt dit een onderdeel van “het zich teweerstellen” tegen de ziekte. Ouders beroepen zich op hun autonomie als ouder om naar eigen inzicht de belangen van hun kind zo goed mogelijk te behartigen. Argumenten van ouders kunnen zijn dat zij het kind langzaam willen voorbereiden op het feit dat het later ziek zal worden, maar alleen als dat nodig is; dat zij zelf en in eigen woorden willen vertellen wat de consequenties van mutatie dragerschap zijn op een moment dat het kind met vragen komt, of op een moment dat zij als ouder zelf kunnen bepalen; dat zij willen sturen in de opvoeding of dat zij, door onzekerheid over de genetische status van het kind, zich belemmerd voelen in de opvoeding.

De klinisch geneticus moet hier een keuze maken tussen bescherming van de autonomie van het kind en het beperken van de autonomie van de ouders. Onder normale omstandigheden zal bescherming van de autonomie van het kind prevaleren.

-Naar analogie kan worden beredeneerd dat meerderjarige wilsonbekwamen alleen kunnen worden getest voor behandelbare aandoeningen en wanneer dit voor hun gezondheid van belang is. Zo kan bijvoorbeeld een verstandelijk gehandicapte volwassen vrouw wel worden getest op de aanleg voor erfelijk borst- en eierstokkanker, maar niet op de aanleg voor ziekte van Huntington.

Ad b.) Het is onmogelijk om tientallen jaren vooruit te kijken met betrekking tot maatschappelijke ontwikkelingen rondom de toegang tot verzekeringen en de toegang tot specifieke medische behandelingen en voorzieningen, voor groepen met een sterk verhoogd risico op een genetische aandoening. Voorspellend DNA-onderzoek brengt in dit opzicht altijd een risico met zich mee. De onzekerheid die ontstaat als gevolg van de onvoorspelbaarheid van maatschappelijke ontwikkelingen op langere termijn neemt toe naarmate er jonger getest wordt, aangezien het tijdsinterval tussen de testuitslag en de gewenste toegang tot een verzekering, behandeling of specifieke voorziening groter wordt. Voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen brengt dus mogelijk een groter risico op discriminatie op genetische gronden met zich mee dan voorspellend DNA-onderzoek bij volwassenen. Daarnaast kunnen, als gevolg van voortschrijdend medisch inzicht, de betekenis van een aandoening voor het welbevinden van de patiënt, en de consequenties ten aanzien van een eventuele behandeling of periodieke controle, in de loop van de tijd sterk veranderen. Dit betekent dat de counseling, op grond waarvan beslissingen over voorspellend DNA-onderzoek worden genomen, minder nauwkeurig is wanneer het moment van counseling verder verwijderd is van het moment waarop de ziekte zich zal openbaren.

Ad c.) Deze zorg komt voort uit voorzichtigheid. Na 20 jaar voorspellend DNA-onderzoek zijn er geen harde aanwijzingen dat kennis over de eigen genetische status een belemmering vormt bij de psychosociale ontwikkeling van het opgroeiende kind. Kinderen die in aanmerking kunnen komen voor voorspellend DNA-onderzoek zullen zich vaak bewust zijn van het erfelijk karakter van de aandoening in hun familie. Wanneer men de belasting van kennis over de eigen genetische status zou willen meten, moet men deze afzetten tegen een situatie waar onzekerheid over de eigen genetische status heerst, en niet tegen een “normale” situatie.

Samenvattend is het van belang om bij het voorspellend testen van wilsonbekwamen onderscheid te maken tussen kinderen en meerdejarige wilsonbekwamen, en behandelbare en onbehandelbare aandoeningen. Daarnaast speelt ook de debuutleeftijd van de aandoening een rol. Meerdejarige wilsonbekwamen kunnen voorspellend worden getest voor behandelbare aandoeningen. Kinderen ook wanneer dat voor hen op dat moment medisch gezien van belang is, maar niet voor later in het leven optredende behandelbare aandoeningen. Wilsonbekwamen worden niet voorspellend getest voor onbehandelbare aandoeningen. Een bijzondere situatie vormt de groep volledig penetrante onbehandelbare aandoeningen die op de kinderleeftijd debuteert (bv. spierdystrofie van Duchenne). Voorspellend testen van kinderen voor een dergelijke aandoening is verdedigbaar aangezien de autonomie van het kind niet te beschermen is. Onder bepaalde omstandigheden kan het dan ook in het belang van het kind zijn om wel te testen (zie V.2).

## V.2 Uitzonderingen

-Met betrekking tot het behandelbaarheids criterium als voorwaarde voor het voorspellend testen van kinderen, kan een aantal denkbare uitzonderingssituaties ontstaan. Telkens moet in een dergelijke situatie de vraag gesteld worden of het in het belang van het kind is om te testen of niet. Dit kan zo zijn zelfs als er geen preventieve behandelingsopties zijn.

-Te denken valt bijvoorbeeld aan aandoeningen met een paroxysmaal karakter, die indien de aanleg aanwezig is, grote consequenties kunnen hebben voor de opvoeding en in de persoonlijke levenssfeer van het kind (bv. periodieke hypokalemische paralyse: wel of niet op zwemles, wel of niet mee op schoolkamp etc.). Het risico bestaat dat het kind belangrijke beperkingen wordt opgelegd, hetgeen in de helft van de gevallen ten onrechte zou gebeuren.

-Ook kan de situatie ontstaan dat onwetendheid over de genetische status van een kind de ouders dusdanig beperkt in verantwoord ouderschap (bv. overmedicalisering, er keer op keer vanuit gaan dat de ziekte begonnen is, het kind uit voorzorg thuishouden e.d.) dat voorspellend genetisch testen, gegeven de omstandigheden, de minst slechte oplossing lijkt. Zeker wanneer het gaat om een onbehandelbare aandoening waarvan vast staat dat deze al op de jonge kinderleeftijd tot uiting zal komen (en in feite het beschermen van het recht op niet-weten van het kind dus niet haalbaar is) kan het in het belang van ouders en kind zijn om wel te testen.

-Controversieel is of de hoogte van het a priori risico een rol kan spelen bij de afweging al dan niet in te stemmen met een verzoek tot voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen. De afweging om te testen dient niet op de verwachte uitslag gebaseerd zijn, dus dit lijkt principieel onjuist. Situaties doen zich echter voor waarbij zeer kleine risico's op een ernstige moeilijk behandelbare aandoening een zeer grote druk op het gezin leggen. Te denken valt bijvoorbeeld aan een kiemlijnmozaïekrisico voor een aandoening waaraan een broertje of zusje is overleden. In een dergelijk geval zou het feit dat er een ~98% kans op een gunstige uitslag bestaat meegewogen kunnen worden in de uiteindelijke beslissing om sibs te testen, ook als niet, of slechts in beperkte mate, aan het behandelbaarheids criterium wordt voldaan. Ook hier zal men eerder geneigd zijn een verzoek in te willigen wanneer de aandoening, indien de aanleg aanwezig is op de kinderleeftijd tot uiting zal komen, en bescherming van de autonomie van het kind dus niet doorslaggevend is.



-Situaties als boven beschreven doen zich zelden voor. In dergelijke situaties wordt in de regel voorspellend DNA-onderzoek niet aangeboden, maar een weloverwogen verzoek moet altijd worden geëvalueerd. Na uitgebreide afweging en bespreking van de situatie binnen een behandelteam, waarbij tenminste ook één andere klinisch geneticus en de bij het gezin betrokken psychosociale hulpverlener(s) bij de afweging worden betrokken, kan gemotiveerd van het behandelbaarheids criterium worden afgeweken.

### **V.3 Uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen**

-Zie ook IV.2 t/m IV.6. De uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen verschilt niet wezenlijk van de normale situatie. De ouders, of degene bij wie de voogdij berust, treden op als adviesvrager. Indien sprake is van gedeelde voogdij (gescheiden ouders), is instemming van beiden vereist.

-Bij de genetische counseling wordt aan het kind of de meerderjarige wilsonbekwame informatie verstrekt op een wijze die aansluit bij het niveau van degene die de test ondergaat.

-Bij voorspellend testen van kinderen moet gedifferentieerd worden naar leeftijd van het kind. Dit is niet alleen van belang voor de wijze waarop informatie wordt aangeboden, maar ook voor het verkrijgen van informed consent van het kind tussen de 12 en 16 jaar oud.

-Bij heel jonge kinderen die niet zelf consent geven is het voorstelbaar dat de uitslag wordt besproken in afwezigheid van het kind wanneer de ouders hiervoor kiezen. Het is van belang om de ouders wel hulp aan te bieden bij het bespreken van de uitslag met het kind. Het kan verstandig zijn om hier eventueel op een later moment een aparte sessie aan te wijden

-In geval van een wilsonbekwame die woont in een instelling voor verstandelijk gehandicapten kan het in sommige gevallen te belastend zijn om naar een afdeling klinische genetica te komen. In een dergelijke situatie kan de counseling in de instelling worden verricht door een klinisch geneticus die als consulent van de instelling fungeert, of kan bij wijze van uitzondering de counseling van de wilsonbekwame verricht worden door de eigen arts voor verstandelijk gehandicapten. De adviesvrager wordt wel door de klinisch geneticus gezien. Van belang is dat goede afspraken over de taakverdeling en communicatie van de uitslag worden gemaakt.

-In alle gevallen van voorspellende DNA-diagnostiek bij kinderen wordt psychosociale begeleiding aangeboden.

-Voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen kan tot grote angst leiden bij kinderen, wanneer ouders zeer geëmotioneerd raken als gevolg van een ongunstige uitslag. Over de oplossing van dit probleem moeten voor het uitslaggesprek afspraken worden gemaakt. Een mogelijke oplossing kan zijn de ouders kort voor het uitslaggesprek apart te informeren, zodat zij beter in staat zijn om hun kinderen bij te staan ten tijde van de uitslag.

## **Familieonderzoek en voorspellend DNA-onderzoek ten behoeve van derden**

### **VI.1 Familieonderzoek**

-In het bovenstaande is steeds uitgegaan van een adviesvrager die zich zelf meldt voor voorspellend DNA-onderzoek. In de praktijk komt het veelvuldig voor dat een indexpatiënt wordt gediagnosticeerd, waarna ter sprake komt of gezonde familieleden van de indexpatiënt actief benaderd moeten worden voor voorspellend genetisch onderzoek. In de praktijk blijken verwanten vaak een onjuist beeld te hebben van hun genetische risico.

-Onderzoek van verwanten komt in de klinische genetica veel voor, o.a. bij kans op dragerschap van chromosoomtranslocaties, en dragerschap van X-linked recessieve en frequent voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen. Het gaat hier om “dragerschapsonderzoek”, m.a.w. het doel is primair het identificeren van individuen met een verhoogd reproductief risico (het krijgen van kinderen

met een genetische ziekte). Een verschil met voorspellend DNA-onderzoek is dat dragerschapsonderzoek in de regel niet, of slechts in beperkte mate, consequenties heeft voor de gezondheid van de betrokkene zelf.

-In geval van behandelbare ernstige genetische aandoeningen is het zinvol om familieleden te benaderen om hen over de mogelijkheid van voorspellend DNA-onderzoek te informeren.

-In geval van onbehandelbare genetische aandoeningen ligt dit ingewikkelder. Er kleven ethische bezwaren aan het ongevraagd informeren van verwanten over een genetisch risico op een aandoening waar geen behandeling voor bestaat. Daar tegenover staat dat deze verwanten, behalve een verhoogd risico op het krijgen van de ziekte, ook een verhoogd reproductief risico hebben. M.a.w. het niet informeren van familieleden over de genetische achtergrond van de onbehandelbare aandoening in hun familie betekent dat hen de mogelijkheid om weloverwogen reproductieve beslissingen te nemen wordt onthouden. Dit dilemma is nog meer uitgesproken bij die onbehandelbare of slechts zeer ten dele behandelbare genetische aandoeningen waarbij anticipatie een rol speelt. Hier is het niet onwaarschijnlijk dat kinderen van familieleden die de aanleg voor de aandoening erven in ernstiger mate zullen zijn aangedaan dan tot dusver in de familie is voorgekomen (bv. myotone dystrofie type I of spinocerebellaire ataxie 7). Dit maakt het reproductieve risico urgenter. Een groot aantal factoren kan een rol spelen bij de beslissing of in geval van een onbehandelbare genetische aandoening verwanten wel of niet actief worden benaderd. Deze factoren zijn enerzijds afhankelijk van de aandoening, maar ook van de familiestructuur en de omstandigheden waarin familieleden zich bevinden. Het is onmogelijk om voor alle denkbare situaties een oplossing aan te dragen in deze richtlijn. De consensus is dat het ook in geval van een onbehandelbare genetische aandoening aanvaardbaar kan zijn familieleden te informeren over de aandoening, en hen te wijzen op de mogelijkheid van voorspellend DNA-onderzoek. Voorwaarde is dat het informeren zorgvuldig gebeurt en dat neutrale medische informatie wordt verstrekt. Familieleden moet maximale ruimte worden gelaten om hun recht op niet weten uit te oefenen.

-Familieleden worden niet benaderd door de klinisch geneticus. Familieleden worden benaderd via de indexpatiënt. De klinisch geneticus zorgt voor bondige neutrale medische informatie op schrift. Hierin worden kort het risico/erfelijk karakter van de aandoening, de belangrijkste kenmerken van de ziekte en de interventie mogelijkheden genoemd. Deze brief bevat ook een telefoonnummer dat gebeld kan worden bij vragen of wanneer verder onderzoek wordt gewenst. Op deze wijze wordt zoveel mogelijk voorkomen dat de indexpatiënt, als brenger van het slechte nieuws, wordt belaagd door verontruste verwanten. Deze werkwijze is historisch zo gegroeid, maar heeft als achterliggende gedachte dat het recht op niet weten op deze wijze beter kan worden beschermd en dat stress als gevolg van het slechte nieuws minder is (wanneer de dokter direct contact zoekt zal het wel erg zijn en zal onderzoek zeker noodzakelijk zijn). De handelswijze is ook logisch vanuit het gezichtspunt dat een patiënt het initiatief neemt tot een hulpverleningscontact wanneer sprake is van een hulpvraag. Tenslotte wordt op deze wijze vermeden dat de klinisch geneticus het beroepsgeheim schendt (hoewel hij/zij wel van de indexpatiënt verlangt de vertrouwelijkheid (ten dele) op te heffen ten behoeve van verwanten). In geval van niet-behandelbare aandoeningen is er op grond van deze argumenten zeker reden om aan bovenbeschreven werkwijze vast te houden.

Recent is echter kritiek ontstaan op het dogmatisch vasthouden aan deze werkwijze in relatie tot behandelbare aandoeningen, waar verwanten die niet tijdig worden gediagnosticeerd een groot risico op gezondheidsschade lopen. Verschillende tussenoplossingen zijn denkbaar, bijvoorbeeld die waar familieleden direct door de klinisch geneticus worden benaderd, nadat zij eerst door de indexpatiënt op de hoogte zijn gebracht dat ze een brief kunnen verwachten. Impliciet dringt de vraag zich op in hoeverre de klinisch geneticus verantwoordelijkheid kan en moet dragen voor het feit dat relevante informatie daadwerkelijk terecht komt bij alle verwanten die van deze informatie voordeel zouden kunnen hebben. Het antwoord op deze vraag is nog niet geheel uitgekristalliseerd. Hoewel het benaderen van verwanten via een indexpatiënt in de meeste gevallen de voorkeur zal genieten - ook om

praktische redenen - zijn er situaties denkbaar waar voor een directe manier van benaderen wordt gekozen.

-Familieonderzoek vindt plaats met behulp van de zogeheten cascademethode (hiermee wordt niet per se bedoeld cascadescreening, waarbij het uiteindelijk de bedoeling is om zoveel mogelijk individuen in te sluiten en waarvoor vergunning kan zijn vereist onder de wet op het bevolkingsonderzoek). Hierbij worden in eerste instantie eerstegraads verwanten benaderd, of tweedegraads verwanten wanneer tussenliggende schakels niet informatief of niet beschikbaar zijn. Vaak zal er een voorkeur bestaan voor het als eerste testen van de ouders van de indexpatiënt, met name bij aandoeningen met een hoge mutatiefrequentie. Dit is in de praktijk lang niet altijd haalbaar. Hoever het familieonderzoek moet worden uitgebreid is afhankelijk van een groot aantal factoren. De afwegingen hieromtrent worden gemaakt door de klinisch geneticus in samenspraak met de indexpatiënt, of waar van toepassing andere familieleden.

-Wanneer sprake is van een indexpatiënt, of adviesvrager anderszins, die aangeeft dat hij of zij niet wil meewerken aan het inlichten van verwanten, met een hoog risico op een goed behandelbare ernstige genetische aandoening, ontstaat bij de klinisch geneticus een conflict van plichten. Enerzijds is de klinisch geneticus gehouden de privacy en geheimhouding van genetische informatie van zijn patiënt zo goed mogelijk te waarborgen, maar anderzijds kan de situatie ontstaan dat derden hierdoor een onaanvaardbaar en vermijdbaar gezondheidsrisico lopen. In deze omstandigheid kan de klinisch geneticus, na bespreking van de casus in teamverband, besluiten tegen de wens van zijn patiënt in familieleden in te lichten. Dit gebeurt bij voorkeur met medewerking van de huisarts van de betreffende familieleden. Het is wenselijk dat deze familieleden vervolgens door een andere klinisch geneticus dan die van de indexpatiënt worden gecounseld.

Voorop staat dat het hier gaat om een uitzonderlijke en onwenselijke situatie. Indien geen goede behandeling voorhanden is, is het bestaan van een hoog reproductief risico onvoldoende reden om familieleden buiten de wens van de indexpatiënt/adviesvrager om te benaderen.

## **VI.2 Voorspellend DNA-onderzoek ten behoeve van derden**

-Voorspellend DNA-onderzoek berust meestal op het direct testen van een eerder geïdentificeerde familiespecifieke mutatie. In deze situatie is het genetisch technisch gezien niet noodzakelijk om gezonde niet-vragende familieleden te testen ten behoeve van adviesvragende familieleden. Een voorkeur bestaat voor het testen van de adviesvrager zelf.

-Een bijzondere situatie doet zich voor in geval van een behandelbare aandoening, waarbij geen van de mogelijke indexpatiënten meer beschikbaar is voor onderzoek en de oorzakelijke mutatie dus niet meer bij een indexpatiënt kan worden opgespoord. Bij voldoende verdenking op een genetische oorzaak (bv. hoge verdenking op erfelijk borst- en ovariumcarcinoom) kan besloten worden om een groot aantal eerstegraadsverwanten (50% risicodragers) te testen. Men kiest voor deze benadering om de kans zo groot mogelijk te maken alsnog de oorzakelijke mutatie te identificeren. Deelnemers aan het onderzoek doen dit ten behoeve van henzelf, maar vaak op uitnodiging, ook ten behoeve van derden omdat hun uitslag behulpzaam kan zijn bij de interpretatie van de uitslag van familieleden.

-Regelmatig doet de situatie zich voor dat een groot aantal verzoeken tot voorspellende genetische diagnostiek binnen één sibship wordt gedaan, terwijl de noodzaak van al deze testen door het testen van één individu (de ouder - tussenliggende schakel) kan komen te vervallen. De wenselijkheid van het benaderen van een dergelijke "sleutelpersoon", teneinde veel onrust en onderzoeken bij derden te voorkomen, hangt af van een aantal zaken. In sommige situaties zal gelden dat de kans op mutatiedragerschap weliswaar reëel is, maar dat het gezien de leeftijd van de sleutelpersoon onwaarschijnlijk is dat hij of zij nog in ernstige mate door de aandoening zal worden beperkt of bedreigd. In andere situaties kan er ook een medisch belang zijn van testen voor de sleutelpersoon zelf, en vallen vanuit dit opzicht bezien de belangen van de sleutelpersoon en de derden dus feitelijk samen. In beide situaties kan een sleutelpersoon, bij voorkeur via een familielid, worden benaderd met de vraag

of hij/zij medewerking wil verlenen aan voorspellend genetisch onderzoek. De klinisch geneticus zal ter ondersteuning schriftelijke informatie van algemene aard over de aandoening en voorspellend testen aanleveren. Onderzoek kan pas plaatsvinden nadat de betreffende persoon door de geneticus is voorgelicht over de mogelijke consequenties met betrekking tot de eigen gezondheid.

In die situaties waar het bij de sleutelpersoon gaat om een duidelijk verhoogd risico op mutatiedragerschap van een onbehandelbare aandoening, en er bovendien een aanzienlijke kans bestaat dat de sleutelpersoon alsnog ernstig ziek zal worden indien hij/zij de mutatie draagt, zal niet worden aangedrongen op het benaderen van deze sleutelpersoon, zeker niet wanneer aannemelijk is dat de persoon in kwestie op de hoogte is van de mogelijkheid voorspellend DNA-onderzoek te ondergaan, en zich niet uit eigen beweging hiervoor heeft gemeld. In deze situatie kan het de voorkeur genieten om direct bij verschillende adviesvragers (vaak 25% risicodragers) te testen. In deze situatie kan zich makkelijk een conflict van belangen voordoen zoals uiteengezet onder III.7.

-Een deel van de adviesvragers dat zich meldt met een verzoek tot voorspellend DNA-onderzoek, voert als belangrijke motivatie aan dat zij dit doen ten behoeve van derden, in de regel hun kinderen. Dit is niet per se een bezwaar, wanneer het gaat om een autonome keuze van de adviesvrager zelf, en de derden in kwestie op de hoogte zijn van het voornemen tot onderzoek en instemmen met de risicomodificatie die het gevolg is van de test.

Van belang is dat de adviesvrager er van op de hoogte is dat kinderen die dat willen ook zelf getest zouden kunnen worden. Dit kan de voorkeur hebben, zeker als het gaat om een onbehandelbare aandoening en als er ook kinderen zijn die hebben aangegeven hebben dat zij geen behoefte hebben aan informatie over hun genetische risico. In een dergelijk geval kan het beter zijn niet te testen, tenzij er ook andere argumenten zijn die pleiten vóór het uitvoeren van de test.

-Een zeer uitzonderlijke situatie waarin voorspellend DNA-onderzoek ten behoeve van derden aangewezen kan zijn, is die van de verwante potentiële donor. Voorbeeld: als een jonge volwassene een nier wil doneren aan zijn ouder die nierinsufficiënt is als gevolg van een dominant erfelijke nierziekte is het van belang er zo zeker mogelijk van te zijn dat hij of zij niet zelf de aanleg voor de nierziekte heeft geërfd.

Een ander voorbeeld is het kind dat als enige geschikte beenmergdonor beschikbaar is voor een sib met een fatale erfelijke stofwisselingsziekte of hematologische aandoening. Uiteraard kan het kind alleen als donor optreden indien het niet zelf de aandoening zal krijgen. Het grote (mogelijk levensreddende) belang van de genetische test in deze situatie wordt aangevoerd als rechtvaardiging voor het voorspellend testen van een gezond kind ten behoeve van een derde.

Stelregel in beide situaties is dat in eerste instantie moet worden vastgesteld dat de beoogde donor op immunologische gronden inderdaad als donor in aanmerking komt, alvorens tot voorspellend DNA-onderzoek wordt overgegaan.

### **VI.3 Parallele testen binnen een familie**

Voorspellend DNA-onderzoek gaat gepaard met stress, en familieleden zoeken vaak steun bij elkaar. Regelmatig gebeurt het dat broers en zusters zich gelijktijdig melden voor voorspellend DNA-onderzoek, met het oogmerk elkaar te kunnen steunen en stress te reduceren.

Naast de voor de handliggende voordelen zijn er aan dergelijke parallel lopende onderzoeken ook nadelen verbonden. Nadelen betreffen de beperking van de keuzevrijheid (het is moeilijker na counseling te besluiten dat je toch nog niet getest wilt worden, wanneer je het samen met je broer zou doen) en dat van het elkaar steunen in de praktijk weinig terecht komt bij verschillende testuitslagen (het is moeilijk om steun te ontvangen van iemand die net zelf een gunstige uitslag heeft gekregen). Familieleden die samen komen moeten van deze bezwaren op de hoogte zijn en in ieder geval afzonderlijk door de klinisch geneticus worden gesproken. Er zijn onvoldoende argumenten om het parallel testen dwingend te ontraden.

## **Bijzondere situaties**

### **VII.1 Prenatale diagnostiek als voorspellend DNA-onderzoek**

De zorg is wel uitgesproken dat een restrictief beleid ten aanzien van het voorspellend testen van kinderen voor later in het leven optredende aandoeningen, zou leiden tot een toename van prenatale diagnostiek voor deze aandoeningen. Hoewel dit moeilijk is te meten, zijn er weinig aanwijzingen dat dit werkelijk het geval is.

Prenatale diagnostiek wordt vooral verricht voor die later in het leven optredende aandoeningen die niet behandelbaar zijn, zoals ziekte van Huntington. In vrijwel alle gevallen is het oogmerk het voorkomen van de geboorte van een kind dat later ziek zal worden en niet slechts het krijgen van informatie over de genetische status van het ongeboren kind. Aan prenatale diagnostiek voor deze aandoeningen wordt medewerking verleend er van uitgaande dat de prenatale diagnostiek niet als verkapte voorspellende DNA-diagnostiek wordt gebruikt. Indien de ouders een zwangerschapsafbreking in geval van een aangedane foetus bij voorbaat afwijzen is het uitvoeren van de test niet acceptabel. Uiteraard is het niet helemaal te voorkomen dat ouders prenatale diagnostiek een enkele keer oneigenlijk gebruiken als voorspellende DNA-diagnostiek, aangezien de beslissing om de zwangerschap af te breken na een ongunstige uitslag exclusief aan de ouders is.

### **VII.2 Voorspellend DNA-onderzoek als onderdeel van een psychologische of psychiatrische behandeling**

Het komt voor dat een genetische ziekte in de familie, en met name de onzekerheid over de eigen genetische status, een essentieel onderdeel vormt van het complex aan factoren waardoor iemand onder psychologische of psychiatrische behandeling komt te staan. In een dergelijke situatie is het denkbaar dat voorspellend DNA-onderzoek een onderdeel vormt van een psychologische of psychiatrische behandelingsstrategie. Duidelijk zal zijn dat in een dergelijke situatie extra zorg bestaat ten aanzien van de draagkracht van de adviesvrager, en dat de begeleiding en nazorg extra aandacht behoeven. Testen moet in samenspraak en afstemming met betreffende psycholoog of psychiater geschieden. Voorwaarde is dat de adviesvrager nog wel wilsbekwaam wordt geacht.

### **VII.3 Voorspellend DNA-onderzoek onder grote tijdsdruk**

Dit is een onwenselijke situatie omdat tijdsdruk kan interfereren met het komen tot een weloverwogen beslissing. Er zijn echter omstandigheden waar sprake kan zijn van tijdsdruk waaraan niet te ontkomen is. Meest voorkomend is die situatie waar sprake is van een reeds bestaande zwangerschap en waar prenatale diagnostiek gewenst is, of sterk wordt overwogen. Van belang is ook in dergelijke situaties zoveel mogelijk zorgvuldigheid te betrachten. Besloten kan worden om bij wijze van uitzondering het DNA-diagnostische traject reeds te starten voordat de intakefase van het counselingstraject volledig is afgerond; gesprekken over de consequenties en inpassing van een eventuele ongunstige uitslag zouden nog kunnen plaatsvinden terwijl het feitelijke DNA-onderzoek al is gestart. De adviesvrager kan dan altijd nog besluiten dat hij of zij de uitslag toch niet wil vernemen. In veel gevallen zal in een dergelijke situatie ook psychosociale begeleiding aangewezen zijn.

### **VII.4 Exclusietesten**

Exclusietesten kunnen worden uitgevoerd bij autosomaal dominante aandoeningen. Het doel van exclusietesten is het genereren van genetische informatie over 25%-a-priori risicodragers (individuen met een grootouder met de aandoening in onderzoek), terwijl de genetische status van de tussenliggende schakel (50%-a-priori risicodrager) niet bekend wordt. Deze techniek wordt slechts een enkele keer gebruikt bij prenatale diagnostiek (buiten het bestek van deze richtlijn). Het gebruik van exclusietesten bij voorspellend DNA-onderzoek komt nog veel minder vaak voor.

Door risicohaplotype analyse te verrichten in plaats van direct mutatieonderzoek kan de 25%-risicodrager in de helft van de gevallen de zekerheid krijgen dat hij/zij niet de aanleg voor de aandoening heeft geërfd (namelijk dat hij/zij via de 50%-risicodrager de kopie van het gen heeft geërfd, die afkomstig is van de niet-aangedane grootouder). In de andere helft van de gevallen ontstaat er geen duidelijkheid voor de 25%-risicodrager, maar neemt de kans op het dragen van de mutatie toe tot het leeftijdspecifieke restrisico van de 50%-a-priori risicodrager. Het risico van de 50%-a-priori risicodrager wordt door deze test niet (of nauwelijks) gemodificeerd.

Tot deze test is wel besloten bij onbehandelbare later in het leven optredende aandoeningen, vanuit het oogpunt het recht op niet-weten van de 50% risicodragers te beschermen, of omdat de adviesvrager zelf aangaf een definitieve ongunstige uitslag niet aan te kunnen.

Een groot nadeel van dit type test is dat bij een ongunstige uitslag het lot van ouder en kind onlosmakelijk aan elkaar verbonden wordt. Zodra de ouder alsnog ziekteverschijnselen krijgt wordt hiermee duidelijk dat het kind de aanleg zeker ook moet dragen, en dus ziek zal worden. Hierdoor kan op elk moment, zolang de ouder leeft, alsnog duidelijk worden dat in feite sprake was van een ongunstige uitslag. Het creëren van een dergelijke situatie wordt als onwenselijk beschouwd. Exclusie-testen moeten in de context van voorspellend DNA-onderzoek worden afgeraden.

## Samenvatting aanbevelingen

### *Algemeen*

- 1.) Deze richtlijn gaat over voorspellend DNA-onderzoek bij “monogeen” bepaalde aandoeningen (I.4).
- 2.) Voorspellend DNA-onderzoek is wezenlijk anders dan dragerschaponderzoek. Dragerschaponderzoek heeft als primair doel het identificeren van individuen met een verhoogd risico op nageslacht met een genetische ziekte. Voorspellend DNA-onderzoek identificeert ook personen met een verhoogde kans op nageslacht met een genetische ziekte, maar heeft daarnaast grote consequenties voor de gezondheid van het onderzochte individu zelf. (VI.1).

### *Wie*

- 3.) In aanmerking voor voorspellend DNA-onderzoek komen personen die op grond van de familieanamnese een verhoogd risico hebben op het krijgen van een genetisch bepaalde ziekte die moleculair kan worden onderzocht, en bij wie sprake is van een reëel risico in zowel in de optiek van de adviesvrager als de klinisch geneticus (II.1)
- 4.) Voorspellend DNA-onderzoek zoals omschreven in deze richtlijn wordt aangeboden en uitgevoerd door, of onder supervisie van, een klinisch geneticus (II.2).

### *Uitgangspunten*

- 5.) Voorspellend DNA-onderzoek moet het resultaat zijn van een weloverwogen autonome keuze van degene die wordt onderzocht (III.1a). Autonomie en bescherming van het recht op niet weten zijn urgenter wanneer wordt getest voor een onbehandelbare aandoening (III.1a).
- 6.) Voorspellend DNA-onderzoek kan door een wilsbekwaam persoon altijd worden afgewezen, maar niet worden afgedwongen (III.1b).
- 7.) Bij afwegingen omtrent voorspellende DNA-diagnostiek wordt onderscheid gemaakt tussen behandelbare en onbehandelbare genetische aandoeningen (III.2).
- 8.) Onder behandelbaarheid wordt verstaan de mogelijkheid van een preventieve therapie die uitingen of complicaties van een aandoening kan voorkomen of afremmen. Ook periodiek onderzoek ten einde ziekteverschijnselen vroeger dan gebruikelijk op te sporen valt in deze richtlijn onder de noemer behandeling, wanneer bewezen of aannemelijk is dat de prognose van de mutatedrager hierdoor verbetert (III.2).

### *Uitvoering en betrouwbaarheid*

- 9.) Voorspellend DNA-onderzoek gebeurt in samenwerking met een geaccrediteerd DNA-laboratorium (II.3).
- 10.) De uitvoering van voorspellend DNA-onderzoek, inclusief de counseling, is vastgelegd in lokale protocollen of werkafspraken. Tenminste voor de drie hoofdcategorieën aanvragen (III.4) moeten lokale protocollen of werkafspraken bestaan. Het is van belang bij het opstellen van dergelijke protocollen uit te gaan van ziekten of ziektecategorieën (IV.1).
- 11.) Binnen een afdeling klinische genetica die voorspellend DNA-onderzoek aanbiedt moeten complexe aanvragen kunnen worden besproken in een team waarin ook psychosociale begeleiders participeren; er moet de mogelijkheid zijn om begeleiding en nazorg door een maatschappelijk werker of psycholoog te ontvangen, en er moeten lokale werkafspraken zijn met orgaanspecialisten voor vervolgonderzoek of behandeling van mutatie dragers, waar relevant (II.3, IV.1).
- 12.) De voorspellende waarde van een presymptomatische DNA-test is afhankelijk van met name de penetrantie van de aandoening. Wanneer gegevens bekend zijn over de leeftijdsafhankelijke penetrantie van een specifiek genetisch defect, kan deze kennis in de counseling worden gebruikt (III.3).
- 13.) De klinisch geneticus moet bij voorspellend DNA-onderzoek nagaan of aan de randvoorwaarden en juiste indicatiestelling is voldaan, of de adviesvrager in grote lijnen de counseling en de consequenties van de verschillende mogelijke testuitslagen heeft begrepen, of de adviesvrager de consequenties ten aanzien van een eventuele behandeling of de onmogelijkheid daarvan heeft begrepen, of de adviesvrager voldoende bedenktijd en ruimte heeft gehad om tot een afgewogen autonome beslissing te komen, en of het uitvoeren van de voorspellende test mogelijk extra risico's met zich meebrengt (IV.3).
- 14.) De klinisch geneticus moet zorg dragen voor het organiseren van professionele begeleiding en nazorg en aangeven welke verwijzingen voor vervolgonderzoek en eventuele controle of behandeling nodig zijn (IV.3).
- 15.) In een aantal gevallen wordt standaard psychosociale zorg aangeboden, in andere gevallen op indicatie. Psychosociale begeleiding heeft in de regel geen imperatief karakter, maar uitzonderingen zijn mogelijk (IV.4).
- 16.) Afspraken moeten worden gemaakt met de adviesvrager over de wijze waarop een uitslag wordt meegedeeld en hoe de verslaglegging plaatsvindt (IV.5, IV.6).
- 17.) Adviesvragers kunnen niet anoniem worden getest (IV.7).

#### *Kinderen*

- 18.) Voor de timing van voorspellend DNA-onderzoek zijn de leeftijd waarop de aandoening tot uiting kan komen en de leeftijd waarop een behandeling gestart moet worden, van belang (III.6).
- 19.) Bij voorspellend testen van kinderen kan er een conflict ontstaan tussen de bescherming van de (toekomstige) autonomie van het kind enerzijds, en de autonomie van ouders als opvoeders anderzijds. Onder normale omstandigheden prevaleert de bescherming van de autonomie van het kind (III.1a, V.1).
- 20.) Voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen wordt alleen aangeboden voor aandoeningen die behandelbaar zijn en waarvan de behandeling op de kinderleeftijd moet beginnen. Bij voorkeur gebeurt het onderzoek op een moment dat bij mutatie dragers een preventieve behandeling of periodieke controle gestart dient te worden (III.6, V.1). In sommige situaties kan het aanbod tot testen (gelet op de gezondheidswinst voor het kind) het karakter hebben van een dringend advies.
- 21.) Bij aandoeningen waarbij een behandeling reeds voor het 10<sup>e</sup> jaar gestart moet worden, staat van tevoren vast dat de autonomie van het kind niet beschermd kan worden. Wanneer de ouders na goed geïnformeerd te zijn voorspellend DNA-onderzoek vragen bij hun kind, op een leeftijd dat nog geen behandeling gestart zal worden, kan dit worden gehonoreerd (V.1).
- 22.) Er kunnen uitzonderingen voorkomen op het behandelbaarheids criterium als voorwaarde voor het voorspellend testen van kinderen. Testen op onbehandelbare volledig penetrante aandoeningen die

op de kinderleeftijd debuten kan acceptabel zijn. Uitgangspunt moet steeds zijn dat het in het belang is van het kind om te testen (V.2).

- 23.) Duidelijke afspraken moeten worden gemaakt over de wijze waarop de uitslag van voorspellend DNA-onderzoek wordt meegedeeld in geval van tests bij kinderen, ten einde angst zoveel mogelijk te voorkomen (V.3).
- 24.) Bij voorspellend testen van kinderen wordt altijd psychosociale begeleiding aangeboden (IV.4, V.3).
- 25.) In geval van gedeelde voogdij na echtscheiding is voor voorspellend DNA-onderzoek bij kinderen toestemming van beide ouders nodig (V.3).
- 26.) Een 16 jarige kan volgens de WGBO zelfstandig beslissingen nemen over medische behandelingen. Voorspellend DNA-onderzoek bij “zeer jeugdige volwassenen” naar later in het leven optredende aandoeningen waarbij (nog) geen interventie mogelijk is, is echter niet altijd in het belang van betrokkenen. Hoewel er geen “evidence” is op basis waarvan een minimum leeftijd voor dergelijk voorspellend DNA-onderzoek kan worden vastgesteld, is besloten toch vast te houden aan een ondergrens van 18 jaar. Dit laat onverlet dat een verzoek tot voorspellend DNA-onderzoek van een persoon onder 18 jaar serieus genomen wordt en een reden kan zijn voor counseling.
- 27.) Voorspellend testen van kinderen brengt mogelijk een groter risico op genetische discriminatie in de toekomst met zich mee (V.1).

#### *Meerderjarige wilsonbekwamen*

- 28.) Wilsonbekwamen kunnen alleen voorspellend worden getest voor behandelbare aandoeningen, en wanneer kan worden verondersteld dat dit in hun eigen medisch belang is (V.1).
- 29.) In geval van voorspellend DNA-onderzoek bij een verstandelijk gehandicapte (wilsonbekwame) kan een deel van de counseling in overleg plaatsvinden door de eigen arts voor verstandelijk gehandicapten (V.3).

#### *Familieonderzoek en tests ten behoeve van derden*

- 30.) Familieleden actief benaderen voor voorspellend DNA-onderzoek naar behandelbare genetische aandoeningen is zinvol (VI.1).
- 31.) Familieleden actief benaderen in geval van een onbehandelbare of slecht behandelbare aandoeningen is controversieel. Aangezien deze familieleden ook een verhoogd reproductief risico hebben, is het benaderen van familieleden aanvaardbaar mits neutrale medische informatie wordt verstrekt (VI.1).
- 32.) Familieleden worden niet direct door de klinisch geneticus benaderd, maar via een reeds op de afdeling klinische genetica bekende indexpatiënt/adviesvrager uit de familie. De klinisch geneticus zorgt voor neutrale medische informatie over de aandoening, de genetische aspecten, de behandelingsmogelijkheden, en de mogelijkheid van voorspellend testen (VI.1). In geval van behandelbare aandoeningen met een groot gezondheidsrisico kan het soms wenselijk zijn dat verwanten wel direct door de klinisch geneticus worden benaderd.
- 33.) In geval van een ernstig conflict van plichten kunnen familieleden tegen de wens van een reeds bekende patiënt/adviesvrager in via hun huisarts worden benaderd. Deze situatie ontstaat als een patiënt/adviesvrager niet zijn familieleden wil informeren, terwijl sprake is van een hoog risico op een goed behandelbare genetische aandoening bij familieleden, en het uitblijven van controle of therapie een belangrijk gezondheidsrisico met zich meebrengt. Via de huisarts benaderde adviesvragers worden gecounseld door een andere klinisch geneticus dan die van de oorspronkelijke indexpatiënt/adviesvrager (VI.1).
- 34.) Het feit dat een voorspellende DNA-test risicomodificerend kan werken voor derden, is niet een reden om een goed gemotiveerd verzoek van een adviesvrager niet te honoreren (III.7), maar behoeft wel bijzondere aandacht.



- 35.) Personen kunnen worden gevraagd mee te werken aan voorspellend DNA-onderzoek ten behoeve van derden, wanneer op deze wijze mogelijkwijs meerdere voorspellende onderzoeken bij derden overbodig worden. Op benadering van een sleutelpersoon wordt alleen aangedrongen als naar inschatting van de klinisch geneticus mutatie dragerschap geen ingrijpende consequenties zal hebben voor de eigen gezondheid, of als de benaderde persoon zelf ook een gezondheidsbelang heeft bij het uitvoeren van de test. Personen die voorspellend DNA-onderzoek ondergaan ten behoeve van derden worden vooraf door de klinisch geneticus op de hoogte gesteld van de consequenties van de test voor hun eigen gezondheid (VI.2).
- 36.) Er kleven potentiële nadelen aan parallelle voorspellende onderzoeken binnen één familie. Deze nadelen dienen met de adviesvragers te worden besproken (VI.3).

*Overig*

- 37.) Voorspellende DNA-diagnostiek bij patiënten die juist vanwege de genetische problematiek al onder psychologische of psychiatrische behandeling staan heeft extra zorg (VII.2).
- 38.) Voorspellende DNA-diagnostiek onder grote tijdsdruk moet waar mogelijk worden vermeden, maar heeft waar dit niet mogelijk is dezelfde mate van zorgvuldigheid (VII.3).
- 38.) Exclusietesten hebben geen plaats in de voorspellende DNA-diagnostiek (VII.4).

## Literatuur

- Broadstock M., Mischie S., Marteau T., Psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *Eur J Hum Genet* 2000;8:731-8
- Michie S., Bobrow M., Marteau T.M., Predictive testing in children and adults: a study of emotional impact. *J Med Genet* 2001;38:519-26
- Dudok de Wit A.C., Tibben A., Duivenvoorden H.J. et al, Predicting adaptation to predictive DNA-testing for late onset disorders: who will experience distress? *J Med Genet* 1998;35:745-54
- Lerman C. Narod S. Schulman K. et al, BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer: a prospective study on patient decision making and outcomes, *JAMA* 1996;275:1885-92
- Almquist E.W., Brinkman R.R. Wiggins S., et al, Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clinical Genetics* 2003;64:300
- Van Langen IM, Birnie E., Schuurman E., et al, How to survive genetic counselling and testing in cardiogenetics, 2005, submitted
- International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994;31:555-9
- Braithwaite D, Emery J, Walter F, Prevost AT, Sutton S. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Natl. Cancer Inst.* 2004; 96(2): 122-33.
- Braithwaite D, Emery J, Walter F, Prevost AT, Sutton S. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and metaanalysis. *Fam Cancer* 2006; 5(1): 61-75. Hahn DEE, Visser-Pol E, Kaats E, Bleiker EMA. Standaard kennismakingsgesprek psychosociale hulpverlener met adviesvragers Polikliniek Familiaire Tumoren. Evaluatierapport. Model Distress. *Interne publicatie NKI-AVL*, bijlage 2, 2000; 44-45.
- Holland J, Benedetti C, Breitbart W, et al. NCCN Practice Guidelines for the Management of Psychosocial Distress. *NCCN Proceedings. Oncology* 1999; **13** (5a): 113-147.
- Oostrom I van, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C *et al.* Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 2003; **21**:3867-74.
- Oostrom I van, Tibben A. A counselling model for BRCA1/2 genetic susceptibility testing. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2004; **2**(1):19-23.
- Nekhlyudov L, Bower M, Herrinton LJ, Altschuler A, Greene SM, Rolnick S *et al.* Women's decision-making roles regarding contralateral prophylactic mastectomy. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr* 2005;55-60.
- Pieterse AH, van Dulmen AM, Ausems MG, Beemer FA, Bensing JM. Communication in cancer genetic counselling: does it reflect counselees' previsit needs and preferences? *Br. J. Cancer* 2005; **92**:1671-8.
- Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R *et al.* Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *Br. J. Cancer* 2004; **91**:1787-94.
- LN Lodder. Dealing with the risk for hereditary breast and ovarian cancer –thesis 2001- Hoofdstuk 1, review of psychological studies on presymptomatic genetic testing for HBOC
- Lodder LN, Frets PG et al. Presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: how distressing are the pre-test weeks? Rotterdam/Leiden Genetics Working Group. *J Med Genet* 1999;36:906-13.
- Lodder LN, Frets PG et al. The psychological impact of receiving BRCA1/BRCA2 test results. *Am J Med Genet* 2000;98:15-24.
- De Wert G. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. Amsterdam: Thela Thesis, 1999)
- Newson AJ, Humphries EH. Cascade testing in familial hypercholesterolaemia: how should family members be contacted? *European Journal of Human Genetics* 2005;13:401-408
- De Wert G Cascade Screening: Whose information is it anyway? *European Journal of Human Genetics* 2005;13:397-398
- Gevers JKM Erfelijkheidsadvies en erfelijkheidsonderzoek NTVG 1987;131:454-457
- Gevers JKM Minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige in de wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst 1994;138:2507-2510
- Kieboom, W. Informatie, toestemming en geheimhouding bij erfelijkheidsadviesing : een gezondheidsrechtelijk onderzoek. Den Haag: Koninklijke Vermande, 2003
- Gevers JK. Genetic testing: the legal position of relatives of test subjects. *Med Law.* 1988;7(2):161-6.

