

¹⁹ Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez-Koref MF, et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995;32:942-5.

²⁰ Li FP, Garber JE, Friend SH, Strong LC, Patenaude AF, Juengst ET, et al. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1156-60.

²¹ Levine AJ, Perry ME, Chang A, Silver A, Dittmer D, Wu M, et al. The 1993 Walter Hubert lecture: the role of the p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1994;69:409-16.

Aanvaard op 19 januari 1996

Predictief testen op p53-mutaties; ethische overwegingen

G.M.W.R.DE WERT*

Steeds vaker is men in staat tot presymptomatische DNA-diagnostiek van later in het leven optredende ziekten, waaronder een aantal erfelijke vormen van kanker. Deze vorm van diagnostiek is nu ook mogelijk voor een deel van de families met het Li-Fraumeni-syndroom (LFS). De betekenis van p53-genmutaties voor het ontstaan van kanker wordt beschreven in het artikel van Menko et al.¹ De centrale vraag van de ethische beschouwing in dit artikel luidt: is presymptomatische diagnostiek van p53-kiembaanmutaties, die een verhoogde kans geven op het krijgen van kanker, moreel aanvaardbaar, en, zo ja, onder welke voorwaarden? Aansluitend bij richtlijnen terzake van een werkgroep onder leiding van Li en bij richtlijnen voor presymptomatische diagnostiek van de ziekte van Huntington, geven wij een aanzet voor een protocol.^{2,3} Ethische aspecten van 'niet-predictieve' DNA-diagnostiek naar de aanwezigheid van p53-kiembaanmutaties bij kankerpatiënten blijven hier buiten beschouwing.

Ethische overwegingen bij predictief testen. Volgens Li et al. is predictief testen op erfelijke p53-mutaties een belangrijke stap in de richting van primaire preventie en van tijdige opsporing, die gericht kan zijn op secundaire preventie.² De door hen gesuggereerde mogelijkheden tot preventie zijn echter – in tegenstelling tot bij bijvoorbeeld erfelijk colon- en mammacarcinoom – momenteel in feite zeer beperkt; daar komt bij dat kennis omtrent dragerschap van een p53-kiembaanmutatie zeer belastend kan zijn. Het duidelijkste voordeel van de test is de geruststelling voor niet-dragers. Dragers kunnen eventueel voorkomen dat zij de mutatie aan het nageslacht doorgeven. Moeten artsen dan niet, op basis van hun verantwoordelijkheid om wel te doen casu quo geen schade te berokkenen, afzien van het opsporen van p53-kiembaanmutaties bij gezonde individuen? Dit beleid staat op gespannen voet met het principe van respect voor de autonomie van de hulpvrager; wat voor iemand

Zie ook het artikel op bl. 1347.

waardevol is, hoe de afweging van de voor- en nadelen van genetisch onderzoek uitvalt, is een persoonlijke zaak. De arts mag daarover in beginsel niet plaatsvervangend oordelen. Los van dit principiële uitgangspunt blijkt uit de ervaring met voorspellende DNA-diagnostiek van de ziekte van Huntington, dat degenen die vernemen dat zij drager zijn deze wetenschap meestal 'redelijk goed' kunnen integreren in hun bestaan.⁴

Overigens is het van belang om bij predictief onderzoek naar p53-mutaties een aantal zorgvuldigheidsvaardigheden in acht te nemen. Wij geven in het onderstaande de aanzet voor een protocol, een 'standard of good practice' voor predictieve p53-tests. Het voorgestelde protocol heeft de structuur van een vierluik.

IN- EN UITSLUITINGSCRITEIA VOOR DE TEST

Voor wie is de presymptomatische (postnatale) test?

– Alleen mensen die vrijwillig verzoeken om de test. De ervaring met predictieve DNA-diagnostiek wijst uit dat soms druk wordt uitgeoefend op de aanvrager door familieleden en (of) de (toekomstige) partner. In dat geval dient men de motieven van de hulpvrager extra zorgvuldig te evalueren.

– Alleen mensen die in staat zijn tot een min of meer autonome besluitvorming. Een adequaat begrip van de implicaties van de test is uiteraard een voorwaarde voor toegang tot de test. Vanwege de risico's van een ongunstige uitslag voor het welbevinden van de drager rijst de vraag onder welke omstandigheden de arts toegang mag weigeren met een beroep op het belang van de cliënt. Zijn zogenaamde paternalistische uitsluitingsgronden aanvaardbaar? Over de aanvaardbaarheid van paternalisme ten aanzien van mensen die (in voldoende mate) autonoom zijn, bestaat in de ethische literatuur geen consensus. Sommigen achten paternalisme aanvaardbaar als daarmee de aanvrager mogelijk ernstig leed wordt bespaard en als het weigeren van toegang tot de test naar verwachting bijdraagt aan het welzijn van de cliënt.⁵ Voor anderen is paternalisme ten aanzien van een autonome cliënt ongerechtvaardigd, omdat het diens weloverwogen, subjectieve afweging onvoldoende respecteert.

*Namens de Landelijke Werkgroep Erfelijk Mammacarcinoom; dit onderzoek komt voort uit het NWO-onderzoek 'Ethics and predictive genetic testing'.

Rijksuniversiteit Limburg, Instituut voor Gezondheidsethiek, Postbus 778, 6200 AT Maastricht.
Drs.G.M.W.R.de Wert, ethicus.

Bij een verminderd autonome keuze is er meer ruimte voor een paternalistische weigering. Naarmate de keuze minder autonoom is, heeft de arts voor een verantwoorde weigering van de test minder evidentie nodig dat de cliënt ernstige schade zou treffen indien deze de test zou ondergaan.

Tegen deze achtergrond is het onzes inziens gerechtvaardigd om 'pretest-counseling' als voorwaarde te stellen om een adequaat beeld van het vermogen tot autonome besluitvorming te verkrijgen en om mensen met een sterk beperkte autonomie (bijvoorbeeld ten gevolge van psychosen) en een significante mate van emotionele instabiliteit (voorlopig) uit te sluiten.

- In beginsel alleen meerderjarigen. Een eerste vraag is of het predictief testen van een kind op verzoek van de ouders aanvaardbaar is. Als algemeen uitgangspunt geldt dat predictief DNA-onderzoek slechts verantwoord is als dit in het belang is van het kind.⁶ Anders dan de richtlijnen van de Vereniging voor Gezondheidsrecht suggereren, meent de werkgroep dat de 'counselor' een eigen verantwoordelijkheid heeft om te bezien of predictief testen de belangen van het kind dient.^{7 8}

Li et al. achten een pilotonderzoek naar vroege interventie bij jeugdige dragers gerechtvaardigd.² Gezien de combinatie van enerzijds een nogal speculatief medisch voordeel en anderzijds ernstige psychosociale risico's voor het kind dat als drager wordt geïdentificeerd, is onzes inziens het op verzoek van de ouders testen van gezonde kinderen, die geen deel kunnen hebben aan de besluitvorming, vooralsnog onverantwoord.

Het kan bij uitzondering aanvaardbaar zijn om een competente minderjarige op diens eigen verzoek te testen op een *p53*-kiembaanmutatie. Een categorische uitsluiting van minderjarigen, conform de internationale richtlijnen voor presymptomatische diagnostiek van de ziekte van Huntington, is te restrictief.³

Conflict van plichten. Het kan voorkomen dat de wil van een 'at risk'-persoon om te weten botst met de wil van een verwant om dit niet te weten. Hierbij kan gedacht worden aan situaties waarin iemand met een statistisch risico van 25% op een autosomaal dominante ziekte wil weten of hij drager is, terwijl de at-riskouder, met een risico van 50%, dit niet wil weten. Laat men de test uitvoeren, dan bestaat het risico dat de ouder ongevraagd met zeer belastende informatie wordt geconfronteerd. Wat moet zwaarder wegen: het belang van degene die wil weten of het belang van degene die niet wil weten?

Dit conflict van plichten plaatst de klinisch geneticus voor een groot dilemma.⁹ Bij predictief testen op de ziekte van Huntington zou men, volgens tot voor kort geldende richtlijnen terzake, in principe de wens van een verwant om niet te weten casu quo het principe 'op de eerste plaats niet schaden', moeten laten prevaleren. Dit beleid staat steeds meer ter discussie.³ Onzes inziens kan zowel het laten verrichten van de test als het blokkeren van de toegang onder omstandigheden gerechtvaardigd zijn. Iedere beslissing van de klinisch geneticus in dit soort conflictsituaties heeft een morele prijs.

Het beleid met betrekking tot dit type conflicten bij voorspellend onderzoek naar de ziekte van Huntington

- een onbehandelbare aandoening met een infauste prognose - is niet zonder meer normerend voor andere toepassingen van presymptomatische DNA-diagnostiek. Naarmate de mogelijkheden tot preventie voor dragers van een *p53*-kiembaanmutatie reëler worden, kan de wens van verwanten om niet te weten moeilijker een gerechtvaardigde blokkade opwerpen voor toegang tot de test voor iemand die wil weten.

Wanneer prenatale diagnostiek? Er wordt slechts zelden gevraagd om prenataal de aanleg voor ziekten aan te tonen die pas later in het leven optreden. Voor de meeste mensen is het afbreken van een gewenste zwangerschap geen reële optie als het kind een goede kans heeft op een gezond leven gedurende enkele decennia.

Gezien de hoge penetrantie van *p53*-kiembaanmutaties (in ieder geval in klassieke LFS-families), vaak al op jeugdige leeftijd, en gezien de sombere prognose is een eventueel verzoek om prenatale diagnostiek invoelbaar en kan het inwilligen daarvan verantwoord zijn. Moeilijke vragen zullen zich vooral voordoen indien dragers van buiten de klassieke LFS-families vragen om prenatale diagnostiek. In dat geval kan immers (veel) minder duidelijkheid bestaan over de prognose voor het toekomstige kind.

Vanwege het recht van het toekomstige kind om niet te weten geldt een a-priori-afwijzing van abortus als argument tegen het aanbieden van prenatale diagnostiek van de ziekte van Huntington.³ Prenatale diagnostiek zou in dit geval de facto neerkomen op het testen van een kind - hetgeen onaanvaardbaar is.¹⁰ Een 'voorwaardelijke toegang' zou ook moeten gelden voor de prenatale test op *p53*-kiembaanmutaties.

EISEN TEN AANZIEN VAN DE VOORBEREIDING OP DE TEST

Pretest-counseling. Het is van cruciaal belang dat voorafgaand aan de test counseling plaatsvindt door een ter zake kundige klinisch geneticus en een psychosociale hulpverlener. Counseling moet mensen helpen om voor zichzelf de voor- en nadelen van de test op een rij te zetten. DeGrazia wijst erop dat blijkens de ervaring die is opgedaan met de predictieve Huntington-test in bijna alle gevallen van uitsluiting sprake is van 'self-exclusion'.⁵ Het blijkt dat counseling bijdraagt aan een afgewogen besluitvorming van mensen die psychisch minder sterk in hun schoenen staan en een eventuele ongunstige uitslag moeilijker zouden kunnen verwerken.

Adequate informatie. Met het oog op een weloverwogen beslissing dient de klinisch geneticus voorafgaand aan de test informatie te verstrekken over het ziektebeeld, de genetische aspecten, de (beperkingen van de) test en de consequenties voor de betrokkene, waaronder de beperkte mogelijkheden tot vroege opsporing en behandeling van tumoren. Van groot belang is informatie over onzekerheden die samenhangen met een ongunstige uitslag. Om te beginnen is de penetrantie van *p53*-kiembaanmutaties niet volledig. Deze is hoog in klassieke LFS-families, maar kan aanzienlijk lager zijn in andere ('LFS-like-')families. Bovendien zijn de expressie (het type kanker) en de leeftijd waarop de ziekte

zich manifesteert variabel. Daarnaast moet de arts informatie bieden over onder andere de keuzemogelijkheden wat betreft de voortplanting, de implicaties voor verwanten en eventuele repercussies in het maatschappelijke verkeer, met name bij de toegang tot verzekeringen.

Het is van belang dat de klinisch geneticus, voorafgaand aan de test, checkt of de cliënt deze informatie inderdaad heeft begrepen. Met het oog op een weloverwogen beslissing heeft het zin bedenktijd in te lassen tussen het ontvangen van informatie over de test en (de beslissing tot) het ondergaan van de test.

Een ander punt betreft de zogenaamde 'genetic recall'. Indien de klinisch geneticus iemand heeft laten testen op dragerschap van een 'breast-cancer 1' (*BRCA1*)-mutatie kan hij, in geval van een negatieve uitslag, in tweede instantie dragerschapsonderzoek naar *p53*-mutaties overwegen. De arts mag echter, gezien de uiteenlopende implicaties van dragerschap van deze gendefecten, niet veronderstellen dat de cliënt (ook) wil worden geïnformeerd over de uitslag van de additionele test. Vóór het eerste onderzoek casu quo de opslag van lichaamsmateriaal dienen in het kader van de 'informed consent' gespecificeerde afspraken te worden gemaakt.

HET MEDEDELEN VAN DE UITSLAG VAN DE TEST

Recht om niet te weten. De cliënt heeft het recht om de uitslag bij nader inzien niet te willen vernemen.

Inlichten van derden. Met het oog op de begeleiding en de eventuele toekomstige behandeling van dragers van *p53*-kiembaanmutaties is het van belang dat betrokken artsen, onder wie huisartsen, worden ingelicht over de uitslag van de test. Gezien het privacy-gevoelige karakter van deze informatie is daarvoor de toestemming van de cliënt gewenst.

Ingewikkelder is de problematiek van het inlichten van verwanten. In beginsel is dit de verantwoordelijkheid van de hulpvrager zelf. Ziet de hulpvrager hier vanaf en weigert hij toestemming te geven voor het inlichten van verwanten (door de counselor) over hun verhoogd genetisch risico, dan kan de arts zich in een conflict van plichten bevinden: hij kan het, gezien de belangen die op het spel staan, als zijn verantwoordelijkheid zien om de verwanten toch te informeren. In de literatuur zijn voorwaarden geformuleerd waaronder het 'overrulen' van het beroepsgeheim verantwoord kan zijn.⁹

Wat te doen als het gaat om informatie over het risico van (nietsvermoedende) verwanten op dragerschap van een *p53*-mutatie? De complexiteit van de problematiek bestaat erin dat verschillende belangen van verwanten op het spel (kunnen) staan die tegenstrijdig kunnen zijn. Enerzijds kan (niet-gevraagde) informatie leiden tot psychische problemen, met name gezien de twijfelachtige mogelijkheden tot primaire en (of) secundaire preventie, anderzijds kan deze informatie van belang zijn in het kader van de voortplanting. Als men alles afweegt, lijkt het schenden van het beroepsgeheim in dit soort gevallen problematisch. De kans dat men door te informeren ernstige schade berokkent in plaats van voorkomt, is immers aanzienlijk.

Indien de klinisch geneticus van mening is dat de vertrouwelijkheid onder omstandigheden kan worden 'overruled', dient hij dit tevoren mee te delen, zodat de cliënt dit kan betrekken bij zijn beslissing tot het al dan niet ondergaan van de test.

FOLLOW-UP EN EVALUATIE

Psychosociale ondersteuning. De beschikbaarheid van psychosociale ondersteuning na het ontvangen van de uitslag moet gegarandeerd zijn, ook voor directe verwanten en de eventuele partner.

Evaluatie-onderzoek. Een 'overall benefit' van predictief testen op *p53*-kiembaanmutaties mag niet worden verondersteld. Er moet een researchprotocol worden ontwikkeld, waarin is aangegeven hoe men de effecten van de test op het welbevinden van de betrokkenen gaat meten. De betrokken centra moeten hun meetinstrumenten onderling afstemmen, opdat men de resultaten goed kan vergelijken.²

Preventieve maatregelen. De arts zal de verschillende (deels speculatieve) mogelijkheden tot preventie op een evenwichtige manier met de drager bespreken. Gegeven de twijfel aan de preventieve waarde van de beperking van blootstelling aan carcinogenen is het van belang om geen valse hoop terzake te wekken.

Het kan in verband met de vereiste evaluatieonderzoeken van belang zijn dat dragers bereid zijn over een lange periode hun leefstijl aan te passen. De geneticus Baird wijst op de noodzaak van voortdurende begeleiding en 'reinforcement' met het oog op het continueren van een gezonde leefstijl.¹¹ De grens tussen een welgemeend advies en een ongerechtvaardigde 'gezondheidsdrang' moet hierbij nauwlettend worden bewaakt.

Periodiek screeningsonderzoek. Controle van dragers wordt bemoeilijkt door het brede spectrum van mogelijke tumoren en de variabele 'age of onset'. Indien men over zou gaan tot periodiek onderzoek, is het geboden om geen overspannen verwachtingen te wekken. Het optimisme van Li et al. dient vooralsnog te worden gerelativeerd.²

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Een categorische afwijzing van presymptomatische DNA-diagnostiek van *p53*-kiembaanmutaties is niet verdedigbaar, ook al zijn de mogelijkheden voor primaire en secundaire preventie voor dragers van dergelijke mutaties vooralsnog zeer beperkt.

Belangrijke ethische aandachtspunten zijn vooral de evenwichtigheid van de te verstrekken informatie, conflictsituaties tussen at-riskverwanten, het testen van kinderen, de voorwaardelijke toegang tot prenatale diagnostiek en het morele gewicht van de zwijgplicht.

De klinische toepassing dient in beginsel plaats te vinden in het kader van een researchproject. Een gedegen follow-up is cruciaal, onder andere om de bestaande onzekerheden rond de mogelijk verschillende penetrantie en expressie van de diverse *p53*-mutaties te vermindern en daarmee de erfelijkheidsvoorlichting te verbeteren.

Richtlijnen voor predictief DNA-onderzoek hebben

noodzakelijk een voorlopig karakter. Een regelmatige evaluatie in het licht van de opgedane ervaring en van nieuwe medisch-technische ontwikkelingen is aangewezen.

Wij danken prof dr.M.F.Niermeijer, klinisch geneticus, en mw. dr.P.G.Frets, psycholoog, voor hun commentaar bij het concept van dit artikel.

LITERATUUR

- 1 Menko FH, Nooy MA, Vasen HFA. Erfelijke mutaties in het p53-tumorsuppressorgen; betekenis voor de klinische praktijk. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:1347-50.
- 2 Li FP, Garber JE, Friend SH, Strong LC, Patenaude AF, Juengst ET et al. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. J Natl Cancer Inst 1992; 84:1156-60.
- 3 International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) research group on Huntington' chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. Neurology 1994;44:1533-6.
- 4 Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1993.

- 5 DeGrazia D. The ethical justification for minimal paternalism in the use of the predictive test for Huntington's disease. J Clin Ethics 1991;2:219-28.
- 6 Wertz DC, Fanos JH, Reilly PR. Genetic testing for children and adolescents. Who decides? JAMA 1994;272:875-81.
- 7 Wat mag en wat moet bij erfelijkheidsonderzoek? Richtlijnen Vereniging voor Gezondheidsrecht. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 1991;15:481-8.
- 8 Wert G de. De oorlog tegen kanker, de jacht op kankergenen en de speurtocht naar de ethiek. Tijdschrift Kanker 1994;18:41-55.
- 9 Wert G de. Erfelijkheidsadviesing. Taak en kopzorgen van de counselor. In: Have HAMJ ten, Blijham GH, Engberts DP, Kalkman-Bogerd LE, Kimsma GK, Jensma-Nieuwpoort ACB, redacteuren. Ethiek en recht in de gezondheidszorg. Deventer: Kluwer, 1990;XVI:101-18.
- 10 Wert G de. Prenatale diagnostiek en selectieve abortus. Enkele ethische overwegingen. In: Have HAMJ ten, Blijham GH, Engberts DP, Kalkman-Bogerd LE, Kimsma GK, Jensma-Nieuwpoort ACB, redacteuren. Ethiek en recht in de gezondheidszorg. Deventer: Kluwer, 1990;XVI:121-54.
- 11 Baird PA. Opportunity and danger: medical, ethical and social implications of early DNA screening for identification of genetic risk of common adult onset disorders. In: Knoppers BM, Laberge CM, editors. Genetic screening. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990:279-87.

Aanvaard op 19 januari 1996

Oorspronkelijke stukken

Het gebruik van driedimensionale modellen in de craniofaciale chirurgie

A.R.M. WITTKAMPF EN F.W. ZONNEVELD

Disharmonie van het gelaat wordt doorgaans bepaald door een afwijkende stand, vorm of grootte van de skeletdelen van het craniomandibulaire complex. Soms komen hierbij ook afwijkingen in vorm, volume, functie, kleur of samenstelling van de weke delen voor. De chirurgische correctieve mogelijkheden zijn de laatste decennia sterk toegenomen.

De complexiteit van de ingrepen en de driedimensionaal moeilijk te visualiseren bewegingen van de afzonderlijke skeletdelen maken planning van de operatie echter bijzonder lastig. Technologische ontwikkelingen hebben in de jaren tachtig geleid tot driedimensionale (3-D-)beeldvorming (CT, MRI); zo werd het mogelijk om 3-D-modellen te vervaardigen die preoperatief een natuurgetrouwe kopie leveren van het skelet en eventueel ook van de weke delen.¹ Met die modellen kan men zich preoperatief een goed beeld van de anatomie vormen.

GEBRUIKSMOGELIJKHEDEN VAN DRIEDIMENSIONALE MODELLEN

Op dit moment zijn er 2 typen 3-D-modellen beschikbaar. Het freesmodel wordt door een computergestuurd

SAMENVATTING

Met behulp van een driedimensionale CT-scan en een computergestuurde freesrobot kan een kopie van benige structuren en (of) van weke-delenstructuren worden vervaardigd uit een schuimblok van polyurethaan. Op vergelijkbare wijze kan via computerbesturing vloeibare hars onder invloed van ultraviolet licht lokaal uitgehard worden. Aan de hand van 3 patiënten worden de mogelijkheden van het gebruik van driedimensionale freesmodellen van de schedel in de craniofaciale chirurgie besproken. Patiënt A, een meisje van 9 jaar, had als baby wegens een retinoblastoom rechts radiotherapie ondergaan, waardoor haar aangezicht ernstig was misvormd. Bij patiënt B, een 46-jarige vrouw, waren wegens een laaggradig osteosaroom onder meer het gehele os zygomaticum en driekwart van de orbitabodem geresceerd. Patiënt C, een 28-jarige vrouw, had het syndroom van Goldenhar (oculo-auriculo-vertebrale dysplasie). Bij deze 3 patiënten werd een hersteloperatie voorbereid met behulp van een driedimensionaal freesmodel.

de freesrobot vervaardigd uit een schuimblok van polyurethaan. Deze techniek schiet echter tekort als ook kleine holten zoals het etmoid, de cavitas nasi et cetera in het model moeten worden weergegeven. Daarvoor is een nieuwe techniek beschikbaar: de stereolithografie.² Hierbij wordt vloeibare hars onder invloed van ultraviolet licht via computerbesturing lokaal uitgehard. Na verwijdering van de niet uitgeharde kunsthars blijft het model van het hoofd over (figuur 1). Om praktische,

Academisch Ziekenhuis, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.
Afd. Mond-, Kaak- en Aangezichtschirurgie: drs.A.R.M.Wittkampf, arts-tandarts.
Afd. Medische Beeldvormende Technieken: prof.dr.ir.F.W.Zonneveld.
Correspondentie-adres: drs.A.R.M.Wittkampf.