

Een voorspellende test voor de chorea van Huntington

Wat er ethisch gesproken aan invoering vastzit

DE ZIEKTE

De chorea van Huntington is een progressieve en fataal verlopende neurologische afwijking, met dominante overerving en complete penetratie. De ziekte wordt gekenmerkt door onwillekeurige bewegingen (chorea), een brede schala van psychiatrische stoornissen en een progressieve geestelijke achteruitgang (dementie).

De chorea van Huntington is een autosomaal dominante ziekte, wat wil zeggen dat de geslachtsratio (vrouwelijk/manne-lijk patiëntenaantal) 1 is. De ziekte/afwijking kan zowel door de vrouw als door de man worden doorgegeven. Als de echtgeno(o)t(e) van de patiënt gezond is, hebben de kinderen een kans van 50% op overerving van de ziekte. Bovendien slaat de afwijking geen generatie over (behalve als een generatie 'voortijdig' overlijdt)¹. Alle heterozygoten met de chorea van Huntington zullen symptomen van deze ziekte vertonen, als zij lang genoeg blijven leven; in andere woorden: een niet volledige penetratie van de ziekte, zoals bij andere autosomaal dominante ziekten, komt niet voor.

In Nederland lijden naar schatting tussen de 500 en 1.000 personen aan deze ziekte². Voor elke persoon die de symptomen van deze aandoening vertoont worden 5-7 zogeheten risicopersonen (kinderen en kleinkinderen respectievelijk 50% en 25% risico) berekend; dat betekent, dat er enkele duizenden (tenminste 5.000) jonge mensen rondlopen met de onzekerheid of zij de ziekte later zullen krijgen.

De gemiddelde leeftijd waarop patiënten met de chorea van Huntington sterven is in Nederland ongeveer 55 jaar. Van de patiënten overlijdt 85% als gevolg van infecties aan de luchtwegen, gemiddeld 17 jaar na het begin van de eerste symptomen. Andere doodsoorzaken ten gevolge van de ziekte zijn zelfmoord, hart-ziekten³, verwondingen aan het hoofd⁴ en verstikking.

De eerste symptomen kunnen op elke leeftijd ontstaan, maar doen zich meestal voor tussen het 30ste en 50ste levensjaar, met de piek rond het 40ste levensjaar.

Drs. Y. W. van Kemenade

Sinds enige jaren voert men in Leiden bij wijze van proef een voorspellende test voor de chorea van Huntington uit. Met de ethische complicaties van het invoeren van zo'n voorspellende test heeft Drs. Y. W. van Kemenade zich voor haar afstuderen bij de afdeling Beleid en Management van de Gezondheidszorg aan de Erasmus Universiteit Rotterdam beziggehouden. Van die exercitie brengt zij hier (een ver)kort verslag uit. Een verhaal met een kritische noot aan het eind.

De chorea van Huntington is een ongeheelbare ziekte. De duur van de ziekte varieert van tien jaar tot dertig jaar.

DE TEST

De recombinant DNA-techniek heeft het mogelijk gemaakt de aandoening chorea van Huntington pre- en post-nataal te diagnostiseren. Dragerschapsonderzoek is eveneens mogelijk geworden. Het is dus mogelijk bij iemand vast te stellen of hij gen-drager is van de ziekte; onzekerheid omtrent het wel of niet krijgen van de ziekte op latere leeftijd wordt hierdoor weggenomen. Blijkt men geen gen-drager te zijn, dan is de kans dat de ziekte wordt overgedragen aan eventuele kinderen 0%. Blijkt men wel gen-drager te zijn, dan kan bij een zwangerschap in een vroeg stadium worden bepaald of het desbetreffende gen wel of niet bij de foetus aanwezig is. Een prenataal onderzoek geeft de mogelijkheid, bij aanwezigheid van het gen, tot abortus over te gaan.

De voorspellende test heeft echter enkele beperkingen.

Ten eerste zijn *bloedmonsters van familieleden* noodzakelijk om de locatie van de marker van het gen vast te stellen. Dit kan problemen opleveren wanneer bijvoorbeeld familieleden niet meer in leven zijn, waardoor hun genetisch materiaal niet meer kan worden achterhaald. Ook kan het voorkomen dat de partner van

een risicoperson wel wil weten of hun kinderen de ziekte later zullen krijgen, maar dat de risicoperson niet wil meewerken. Bij de voorspellende test kunnen verscheidene belangentegenstellingen naar voren komen. Familieleden kunnen ook weigeren mee te werken, omdat zij het voor zichzelf niet willen weten.

Een tweede probleem is dat de voorspellende test een *onzekerheidsmarge* heeft van 5% (de fout-positieven en -negatieven van de test). De kans op een verkeerde testuitslag is 5%.

De voorspellende test heeft vier mogelijke *doelen* voor gebruik, namelijk: het vaststellen van klinische diagnoses van de ziekte; researchstudies naar de linkage tussen een gen en de ziekte chorea van Huntington; het informeren van individuen die worden getest; en informatie aan derden, bijvoorbeeld werkgevers, pensioenfondsen, verzekeringsmaatschappijen.

Met betrekking tot deze doelen is een discussie gaande. Hierbij zijn twee stromingen te onderscheiden. Sommigen vinden dat de voorspellende test uitsluitend voor onderzoekdoeleinden moet dienen, en dat hij niet klinisch moet worden gebruikt^{5,6}. Zij vinden dat beter te leven is met een onzekerheid van 50% dan met de zekerheid de ziekte te krijgen. Anderen, zoals Gusella³, argumenteren dat juist de onzekerheid van 50% de ziekte wel of niet te krijgen moeilijk te verwerken is. Iedere persoon moet het recht behouden beslissingen te nemen over zijn of haar eigen leven. Iedere persoon moet voor zichzelf kunnen beslissen of hij of zij de test wil laten doen. Velen, althans dat wordt vrij algemeen aangenomen, zullen liever leven met een onzekerheid van 5% dan met een onzekerheid van 50%.

Door de relatief hoge leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, kan een voorspellende test zeer nuttig zijn. Bovendien kan de test mensen helpen met de vraag of ze wel of geen kinderen willen nemen. De test dient wel te worden uitgevoerd met goede *genetic counseling*, vóór en na de test. Persoonlijke reacties, zoals depressiviteit, zullen zoveel mogelijk moeten worden opgevangen.

ETHISCHE PROBLEMEN

Ethisch gezien zijn er drie typen problemen.

In de eerste plaats krijgt men te maken met de accuratesse en *voorspellende waarde* van de test (inclusief de mogelijkheid van onjuistheid van ongunstige voorspellingen).

De voorspellende test in zijn huidige vorm heeft een accuratesse van 95%. Dit betekent dat mensen die worden getest een kans van 5% hebben op een onjuist testresultaat. Iemand met een positieve uitslag heeft een kans van 5% toch geen gen-drager van de ziekte te zijn en iemand met een negatieve uitslag heeft een kans van 5% toch gen-drager te zijn. Die onzekerheid van 5% op een verkeerde testuitslag kan grote gevolgen hebben. Als iemand een negatieve testuitslag heeft maar later toch blijkt de ziekte te krijgen, kan het bijvoorbeeld zijn dat hij of zij kinderen heeft genomen met de gedachte dat zij deze de ziekte niet zouden krijgen. Ook een eventuele voorbereiding op de ziekte is dan niet meer mogelijk. Iemand met een positieve testuitslag die later negatief blijkt te zijn, leeft met de gedachte de ziekte ooit nog eens te krijgen. Deze mensen leven jaren in angst en onzekerheid.

Ten tweede kan het *omgaan met de informatie* van het testresultaat problemen opleveren. Het is nog niet voldoende onderzocht hoe mensen reageren op de informatie van het testresultaat. Verschillende reacties zijn mogelijk. Een *negatieve testuitslag* zal risicopersonen bevrijden van de angst dat de ziekte zich bij hen ontwikkelt (ofschoon in 5% van de gevallen ten onrechte); zij zijn ervan verzekerd de ziekte niet te krijgen en door te geven aan het nageslacht. Ook kan een negatieve uitslag een soort schuldgevoel veroorzaken bij de testpersoon (bijvoorbeeld als een nabijstaand familielid wel het Huntington-gen blijkt te hebben). Deze groep mensen die het gen niet blijken te hebben, hadden anders tot middelbare leeftijd moeten wachten voordat zij met enige zekerheid kunnen zeggen het gen niet te dragen.

Een *positieve testuitslag* betekent dat men nagenoeg zeker weet de ziekte te krijgen en kan overerven. De vraag die hier opkomt is of het ethisch verantwoord is iemand die nog gezond is te belasten met het vooruitzicht van een ernstige ziekte waar geen therapie tegen bestaat. Een positief testresultaat neemt de hoop de ziekte niet te krijgen weg, waarmee men de risico's van depressie en zelfmoord

verhoogt. Recente onderzoeken geven aan dat tussen de 5% en 21% van de onderzochte risicopersonen zelfmoord zou plegen, als het resultaat van een voorspellende test positief zou blijken te zijn⁷. Aan de andere kant geeft een vroege diagnose iemand de tijd zich emotioneel, financieel en op andere gebieden voor te bereiden, zodat als de eerste symptomen zich voordoen hij of zij zich geen zorgen hoeft te maken over familie en/of nabestaanden. Risicopersonen hebben hierdoor tijd zich hierop voor te bereiden, te plannen en te verwerken terwijl zij nog gezond zijn, wat de mogelijkheid van depressie en suïcide zou kunnen reduceren. Als laatste vormt het mogelijk *gebruik van informatie door derden* een probleem. Risicopersonen wordt steeds vaker gediscrimineerd bij het afsluiten van verzekeringen en bij medische aanstellingskeuringen. Bij een positieve testuitslag zal deze discriminatie onvermijdbaar zijn. Wettelijk zouden hiervoor regelingen moeten worden getroffen. Op het moment zou men het best een (levens-)verzekering kunnen afsluiten vóórdat men de test ondergaat⁸.

WEL OF NIET DOEN?

In het kader van een onderzoek naar de problemen die het invoeren van een voorspellende test voor de chorea van Huntington kan meebrengen⁹, zijn ook enkele gesprekken gevoerd met risicopersonen voor deze ziekte. Uit deze gesprekken kunnen drie belangrijke factoren worden onderscheiden die de mening over een voorspellende test beïnvloeden.

Een eerste factor is *de mate waarin een risicopersoon de onzekerheid van 50% heeft geaccepteerd*. Als men de onzekerheid van 50% in meerdere of mindere mate heeft leren accepteren, zal men veelal niet het risico willen lopen te horen te krijgen dat men de ziekte later zal krijgen. Mensen die moeilijk kunnen leven met de 50% onzekerheid zullen eerder aan een test meewerken om meer zekerheid te hebben omtrent hun toekomst.

Als tweede factor kan *het verloop van de ziekte in de familie* worden genoemd. Vertoont het ziektebeeld in de familie een langzame progressie, waarbij de symptomen pas merkbaar worden op latere leeftijd (bijvoorbeeld als men 60 jaar is), dan zal men het misschien minder nodig vinden een voorspellende test te laten doen. Men kan in deze situatie 60 jaar symptomeloos leven. Beginnen de eerste symptomen rond het 25ste jaar en

verloopt de ziekte zeer progressief, waar bij de dood tien jaar na de eerste symptomen optreedt, dan kan de risicopersoon het als zeer ernstig ervaren de ziekte ook te krijgen. Om te voorkomen dat eventuele kinderen ook met de ziekte worden geconfronteerd, kan een voorspellende test zeer nuttig zijn.

Een derde factor die iemands mening over de voorspellende test kan beïnvloeden is de *ervaring met een ziek familielid*. Wordt een ziek familielid goed opgevangen en verzorgd, waardoor hij of zij nog vele jaren na het begin van de eerste symptomen goed en gelukkig kan leven, dan zal men anders tegenover de ziekte staan dan wanneer de ziekte door de familie wordt genegeerd en de zieke slecht wordt verzorgd en opgevangen. Het beeld dat men van de ziekte heeft kan de mening over een voorspellende test beïnvloeden.

INVOERING

Najaar 1987 is men begonnen met de uitvoering van de voorspellende test (experimentele fase). Daarbij moet men zeer zorgvuldig te werk gaan. Er moet veel aandacht worden besteed aan de begeleiding van testpersonen en eventuele familieleden. Een goede samenwerking tussen onderzoekers en de patiëntenvereniging is hiervoor, gezien de grote belangentegenstellingen, gewenst.

Toegang

Een ieder kan zich op vrijwillige basis aanmelden voor het ondergaan van een voorspellende test.

Alle personen die een voorspellende test willen ondergaan, worden beoordeeld door een *bijstandsc commissie*, die te Leiden is gevestigd. De instelling van deze commissie is een voorwaarde die de commissie medische ethiek van het AZL heeft gesteld voor uitvoering van de test. De bijstandsc commissie bestaat uit een erfelijkheidsadviseur, een psychiater en een neuroloog. De commissie kan toegang tot de test verlenen, maar kan de toegang ook weigeren. Afwijzing is mogelijk op grond van praktische en/of technische redenen, bijvoorbeeld als iemand al verschijnselen van de ziekte vertoont of als er onvoldoende materiaal van de familie aanwezig is. Ook is een afwijzing mogelijk op grond van psychologische en psychiatrische redenen; de commissie beoordeelt of de betrokken persoon de consequenties van de test psychisch wel aan kan.

Na een positieve beslissing van de bijstandscmissie zal de familieleden bloed worden afgenomen. Binnen een maand na uitvoering van de test zal weer een gesprek tussen adviesvrager en -gever plaatsvinden; de testuitslag wordt dan besproken. Vervolgens wordt een termijn voor verdere gesprekken afgesproken. Ontstaan er tussentijds problemen, dan kan er contact worden opgenomen.

Door de mogelijke psychologische, psychosociale en psychiatrische gevolgen van de test zou deze test alleen mogen worden uitgevoerd als uitgebreide erfelijkheidsbegeleiding beschikbaar is vóór en na de test en als in lange-termijnhulp kan worden voorzien. Deze begeleiding kan worden gegeven door een *begeleidingscommissie* bestaande uit een aantal professionele hulpverleners (huisarts, sociaal werker) en/of familieleden van personen met deze ziekte. Toen men in het najaar van 1987 was begonnen de test in te voeren, moest er nog een begeleidingscommissie worden ingesteld. Doordat de test echter maar in één ziekenhuis in Nederland wordt uitgevoerd, moet men wel in het achterhoofd houden dat een centrale begeleiding voor veel mensen waarschijnlijk niet haalbaar is. Het zou beter zijn begeleiding op plaatselijk niveau tot stand te brengen.

Inspraak

Voor de invoering, uitvoering en begeleiding van de test zijn algemene richtlijnen opgesteld door de Europese leden van een commissie die bestaat uit vertegenwoordigers van zowel de International Huntington Association als van de World Federation of Neurology. Deze richtlijnen zijn tot stand gekomen met medewer-

king van patiëntenverenigingen uit verschillende landen. Het gaat om aanbevelingen die geen intrinsieke afdwingbare kracht hebben. Deze dienen per land een gedetailleerde invulling te krijgen.

De richtlijnen die men in Nederland hanteert zijn opgesteld door deskundigen, zonder dat hierbij patiënten betrokken zijn geweest. Mogelijk is hierdoor minder aandacht besteed aan de begeleiding. Verder werden leden van de patiëntenvereniging pas geïnformeerd over de test, nadat al was besloten in het najaar van 1987 te beginnen met de uitvoering van de test; van inspraak was hier dus geen sprake.

Zoals eerder beschreven, bestaat de bijstandscmissie uit een neuroloog, een erfelijkheidsadviseur en een psychiater. In deze commissie zitten dus geen belanghebbenden (risicopersonen of familieleden). Het zou zinvol zijn deze personen wel in de commissie op te nemen: belanghebbenden hebben ervaringsdeskundigheid en kijken uit een ander standpunt tegen zaken aan, waardoor zij een goede aanvulling kunnen vormen.

CONCLUSIE

De invoering van de voorspellende test voor de chorea van Huntington brengt vele problemen met zich mee. Ze stelt mensen in staat de onzekerheid of ze de ziekte zullen krijgen te reduceren. Daarnaast is de prenatale toepassing van de test een zeer goede ontwikkeling, die de geboorte van gen-dragers van de aandoening kan voorkomen.

Behalve dat met een dergelijke test wetenschappelijke doeleinden worden gediend, moet men de maatschappelijke consequenties ervan zeker niet onder-

schatten. De test kan grote gevolgen hebben voor wie hem ondergaat. Alle consequenties moeten van te voren worden ingeschat, zodat zij tijdig kunnen worden opgevangen. Hier moeten dan ook ruim van te voren mogelijkheden voor worden geschapen. Daarbij is het aan te bevelen een betrokkene (risicoperson, patiënt of familielid) bij verschillende afwegingen, bij de in- en uitvoering van de test, te horen. Ook is het zinvol bij de ontwikkeling van een dergelijke test de doelgroep zo vroeg mogelijk bij het in- en uitvoeringsproces te betrekken, zodat men met belangen van deze groep in een vroeg stadium rekening kan houden. □

Literatuur

1. Pronk JC, Geraedts JPM, Anders GJPA, Eriksson AW, Niermeyer MF. Medische genetica. Utrecht: Bunge, 1984.
2. Hayden MR. Huntington's Chorea. New York: Springer, 1981.
3. Went LN. DNA-test nieuwe impuls voor onderzoek Huntingtonziekte. *Centrum* 1986; 212-5.
4. Gusella JF, Tanzi RE, et al. *Science* 1984; vol 225: 1320-6.
5. Folstein SE, Phillips JA, et al. Huntington's disease: Two families with Differing Clinical Features show Linkage to the G8 probe. *Science* 1985; 229: 776-9.
6. Bates M. Ethics of provocative test for Huntington's disease. *N Eng J med.* 1981; 304: 175-6.
7. Fahh S. The Chorea Scientific Approaches to Clinical Neurology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977; 2029.
8. Farrer LA. Letter to the Editor: response to Kessler. Suicide and presymptomatic Testing in Huntington Disease. *Am J Med Genet* 1987; 26: 319-20.
9. Kolota G. Genetic Screening Raises Questions for Employers and Insurers. *Research news april* 1986; vol 232: 317-9.
10. Kernenade YW van. Een analyse van de medische, sociale, psychologische en juridische implicaties van de chorea van Huntington en de genetische diagnostiek. Scriptieverlag Erasmus Universiteit Rotterdam, afdeling Beleid en Management Gezondheidszorg, 1987.

Vrouwen in de WAO en AAW

Het bijwonen van het congres 'Vrouwen in de WAO/AAW' inspireerde ons om de daar opgedane informatie en ervaringen in een artikel door te geven aan praktiserende (huis)artsen.

Het congres werd in 1988 gehouden in de Martinihal te Groningen en was groots opgezet: uitgebreide informatiestands, een goed programma, een volle zaal en een teleurgestelde voorbereidingsgroep, die veel mensen had moeten afwijzen wegens overaanmelding. Behalve het feit dat wij deze dag veel informatie hebben

L. M. Schure en R. Bange

L. M. Schure en R. Bange, respectievelijk als andragoge en als huisarts verbonden aan het Instituut voor Huisartsgeneeskunde te Groningen, laten zien hoe de WAO en de AAW uitpakken voor vrouwen.

gekregen, zijn we weer eens met de neus op het feit gedrukt hoe moeilijk het is om je, als werkend gezond persoon, voor te stellen dat ook jij langdurig ziek kunt worden en in de WAO/AAW kunt terecht komen.

Een van de workshops was bedoeld om de fantasie in dezen te prikkelen: zowel de werkenden (veelal hulpverle(e)n(st)ers) als de WAO/AAW-sters werden uitgenodigd op te schrijven wat er voor hen zou veranderen als zij morgen arbeidsonge-