

Het genotype in de praktijk

Sinds het menselijk genoom is ontrafeld, dringt zich de gedachte op dat er door een andere bril naar de mens moet worden gekeken. Net alsof door die ontrafeling een systeem is blootgelegd dat toegang biedt tot kennis die ons uiteindelijk in staat stelt de mens op een heel basaal niveau te manipuleren, met het uiteindelijke verheven doel hem te vrijwaren van ziekten die door ongewenste variaties in dat genoom worden veroorzaakt. Het zal naar verwachting nog heel lang duren voordat dat doel zal zijn bereikt, zo het er ooit van zal komen. Maar de mens heeft zolang hij bestaat verwachtingen om te ontkomen aan de contingentie van zijn bestaan en streeft ernaar zijn lot zelf in de hand te nemen, zo gauw hem die mogelijkheid wordt geboden.

Die ontwikkeling is in de negentiende eeuw al begonnen met het aanleggen van riolering, toen duidelijk werd dat veel infectueuze ziekten te wijten waren aan slechte hygiënische leefomstandigheden. Later werden besmettelijke bacteriële en ook virale ziekten uitgebannen door inentingsprogramma's voor kinderen. De laatste decennia is men op een secundair preventieve wijze bezig bijvoorbeeld borstkanker vroeg op te sporen om de sterfte aan deze ziekte te reduceren. Binnenkort zal ook een screeningsprogramma voor kanker van de dikke darm en endeldarm van start gaan. Ook wordt al jaren bij pasgeborenen een hielprik uitgevoerd om in het verkregen bloed aandoeeningen te ontdekken waarvan behandeling op jonge leeftijd ernstig lijden voorkomt.

Het screenen om vroegtijdig afwijkingen op het spoor te komen heeft echter ook negatieve kanten. De twintigwekenecho in de zwangerschap is zeker geen 'pretecho'

om alvast even kennis te maken met een nieuwe nazaat. De consequenties van niet gewenste bevindingen kunnen aanleiding zijn tot het nemen van moeilijke beslissingen. Terecht meent de filosoof Peter-Paul Verbeek dat nieuwe technologieën moraliteit in zich herbergen, in die zin dat zij ons dwingen alle consequenties te doordenken en dat er soms moeilijke beslissingen moeten worden genomen. Nieuwe technologieën zijn niet waardevrij en dwingen ons om keuzes te maken waarvan de gevolgen niet altijd zo makkelijk zijn te doorzien. De echografie van de foetus kan de relatie tussen de ouders en het kind veranderen,¹ maar potentieel niet minder ook de relatie van ouders met de omgeving zoals Carla Sieburgh in haar bijdrage laat zien. Hetzelfde mechanisme is van toepassing op kennis die wordt verkregen door humaan genetisch onderzoek. Denken dat problemen met nieuwe technologieën alleen maar worden opgelost is een illusie; er komen ook nieuwe problemen voor in de plaats, waarvan we ons soms niet eens bewust waren dat ze zouden kunnen bestaan. Er worden grenzen verlegd door deze nieuwe technologieën en ook ons denken zal daarin mee moeten gaan als we optimaal voordeel willen hebben van de nieuwe mogelijkheden.

In deze bijdrage zal ik laten zien dat wij voor een gezondheidsprobleem vaak een technologische oplossing proberen te vinden. We aanvaarden de omstandigheden die ons leven of de kwaliteit ervan negatief dreigen te beïnvloeden niet zo gemakkelijk meer. De ontwikkelingen van de biomedische wetenschappen zijn de laatste eeuw zo voorspoedig geweest dat er verwachtingen zijn ontstaan, ook voor erfelijke ziekten. Is tot nu toe de behandeling van veel genetisch bepaalde aandoeningen chirurgisch, wij streven er uiteindelijk naar ook op moleculair niveau de natuur naar onze hand te zetten.

Hoe moet die door het genoom bepaalde kans op het krijgen van een ziekte worden benaderd? Is het mogelijk het lot, het genetisch voorbestemd zijn, door uitwendige

factoren een andere wending te geven? We zijn immers niet alleen ons genoom. Omgevingsfactoren in interactie met een bepaald type gen bepalen uiteindelijk hoe groot de kans is een ziekte te krijgen. Erfelijkheid bepaalt vaak al het gedrag van mensen, bijvoorbeeld die met een erfelijk verhoogde cholesterolspiegel in het serum. Zij passen vaak hun dieetgewoontes aan en nemen geneesmiddelen die de cholesterolspiegel verlagen.

VERANDEREND MENSBEELD

In de loop der eeuwen is de mens steeds anders tegen zichzelf gaan aankijken en zijn artsen ook anders naar de mens en zijn ziekten gaan kijken. Ook de recente ontwikkelingen in de humane genetica leiden tot een ander mensbeeld en opvatting over ziekte. De ontdekkingen in de genetica suggereren dat we door het genoom voorgeprogrammeerd zijn om een bepaalde ziekte te krijgen of tenminste er in wisselende mate een kans op te hebben. Algemeen bekend zijn natuurlijk de hemofilie (bloederziekte) en de kleurenblindheid. Al veel langer is bekend dat nadelen ook voordelen kunnen hebben. Klassiek hiervoor is de waarneming dat mensen die heterozygoot zijn voor sikkelcelanemie, verminderd gevoelig zijn voor malaria.²

Het gaat hier om genetische bepaalde aandoeningen waarvan de kans eenduidig te berekenen is. Bij veel ziekten ligt dit ingewikkelder omdat er talloze genetische factoren zijn die uiteindelijk in hun onderlinge relatie die kans bepalen. Het lijkt er bovendien op dat we de kans zelf kunnen beïnvloeden, omdat die mede wordt bepaald door uitwendige omstandigheden. Omgevingsfactoren bepalen dan of een gen zijn fenotypische eigenschappen tot expressie brengt. Zo zal bij iemand met een genetische aanleg voor chronische luchtwegaandoeningen roken een sterker negatief effect hebben dan bij anderen.

Als de relatie met de omgeving zo duidelijk is, betekent dat ook dat ziek-worden en ziek-zijn in het genoomtijd-

perk een andere dimensie heeft gekregen. Want het leven wordt er zeker niet gemakkelijker op als men zijn aanleg voor een aantal ziekten kent. Het is immers, op uitzonderingen na, niet zeker of men die ziekte ook echt zal krijgen. En wat bepaalt dan of de ziekte daadwerkelijk ontstaat? Is het mogelijk om het 'lot' een andere wending te geven en waarmee dan? De bekende Canadees-Amerikaanse internist William Osler (1849-1919) zei het al in de negentiende eeuw: *Medicine is a science of uncertainty and an art of probability*. Er is in feite nog niets veranderd, ondanks dat we de onzekerheid en waarschijnlijkheid beter kunnen verklaren.

Variaties in het genoom bepalen voor een reeks van aandoeningen het ziek-worden. Nu de mens inzicht begint te krijgen in een systeem dat een deel van die contingentie voor het krijgen van een ziekte verklaart, lijkt er voor hem dus morgenrood te gloren, ondanks de bewustwording dat kennis van het genoom ook negatief kan uitpakken. Onwetendheid over het 'voorbested' zijn, is voor veel mensen daarom soms ook een te verkiezen omstandigheid.

FENOTYPE

Klompvoeten, flaporen en fenylketonurie zijn voorbeelden van congenitale afwijkingen, die men dus met de geboorte meekrijgt en die bepaald worden door het erfelijke materiaal. Soms gaat het om een van de ouders geërfd gen, soms om een spontane mutatie. Wat we ervan zien of merken wordt het fenotype genoemd: het product van het genoom. Tot nu toe heeft de kennis over het genetisch bepaalde lot in feite alleen maar geleid tot veranderingen en aanpassingen van zichtbare afwijkingen, die vooral door de snijden-de specialist worden uitgevoerd. Het doel is steeds geweest het fenotype te corrigeren, variërend van klompvoeten tot flaporen. Soms gaat het om niet-chirurgisch ingrijpen zoals het nemen van dieetmaatregelen bij de stofwisselings-

ziekte fenylketonurie of bij verhoogde serumcholesterolspiegels.

We zullen er iets verder op ingaan, vooral om te laten zien dat mensen hun 'lot' zomaar niet accepteren en er een technologische oplossing voor hebben gezocht.

CONGENITALE AFWIJKINGEN

Er zijn veel op genetische mutaties berustende afwijkingen die bijvoorbeeld om chirurgische behandeling vragen. Sommige komen vroeg in het leven al aan het licht, andere openbaren zich gaandeweg. Sommige komen familiair voor, zodat de aanstaande ouders er al rekening mee hebben gehouden, andere ontstaan door een *de novo* mutatie en openbaren zich onverwacht met een voor de aandoening typische symptomen. In de eerste bijdrage zijn daarvan voorbeelden gegeven. Sommige veranderingen in het fenotype zijn niet met het leven verenigbaar, andere worden zo mogelijk gecorrigeerd of behandeld. De chirurgische behandeling van deze genetisch bepaalde afwijkingen is een voorbeeld van het zich niet neerleggen bij gebreken die iemand kunnen overkomen. En dat geldt heden ten dage overigens ook voor variaties op de norm die door sommige mensen als afwijking worden beschouwd, zoals grote of kleine borsten waarvoor men chirurgische correctie wil. Het zijn vaak kenmerken die familiair zijn bepaald, die een negatieve invloed hebben op het zelfbeeld dat wordt gespiegeld aan een ideaalbeeld.

Zo gauw de chirurgie in de loop van de tweede helft van de negentiende eeuw enigszins zonder pijn en infecties mogelijk was geworden, hebben mensen zich onder behandeling gesteld voor dit soort afwijkingen en heeft de chirurgie zich op het gebied van congenitale aandoeningen ontwikkeld, tegenwoordig af en toe doorgeschoten in de richting van de commerciële cosmetische chirurgie. De snijdend specialist houdt zich dus al een eeuw lang bezig met de behandeling van congenitale anomalieën, niet eens

zozeer omdat zij levensbedreigend zijn, maar vaak vanwege de verminderde kwaliteit van leven die zij met zich meebrengen. Als we zien hoe mooi het resultaat kan zijn van chirurgie van een hazenlip of open verhemelte, of van klompvoetjes, dan zien wij dat de chirurgie in haar ontwikkeling niet heeft stilgestaan. We denken ook aan correcties bij mensen met achondroplasie (dwerggroei, lilliputter), een aandoening die onder andere gepaard gaat met misvormingen van gewrichten en wervelkolom die door de orthopedisch chirurg worden behandeld.³

Er zijn veel meer afwijkingen aan het steun- en bewegingsapparaat te noemen die veroorzaakt worden door variaties van het genoom. Soms betreft het multifactoriële overerving zoals bij klompvoetjes, maar ook autosomale dominante overdracht komt voor, zoals de hereditaire multipale osteochondromatose die op latere leeftijd kan leiden tot de ontwikkeling van chondrosarcomen (kwaadaardige kraakbeengezwellen).

Zijn er onverwachte aandoeningen die zich op heel jonge leeftijd al openbaren, ook op oudere leeftijd zijn ze niet zelden een verrassing. Voorbeelden hiervan zijn kwaadaardige tumoren die ‘zo maar’ bij iemand ontstaan en berusten op een mutatie. Of de gevolgen van een bloedvatverwijding bij het syndroom van Marfan, een bindweefselziekte die sporadisch en niet zelden onvermoed voorkomt.⁴ Deze ‘patiënten’ realiseren zich dus soms niet dat zij rondlopen een potentieel ernstige aandoening die zich al aan het ontwikkelen is. De incidentie van veel van deze aandoeningen is zo klein dat screening van kinderen wegens de kosten voorlopig niet aan de orde is. Maar wellicht in de toekomst wel, wanneer het aflezen van het persoonlijk genoom veel goedkoper wordt.

Maar dan rijst vraag of men wel wil weten wat hem of haar boven het hoofd zou kunnen hangen als het genoom bekend is. Want wat levert het op indien men weet een ziekte te krijgen die slecht of niet behandelbaar is? Soms kunnen regelmatige controles zinvol zijn om eventuele

manifestatie van de ziekte tijdig te ontdekken en met behandeling erger te voorkomen. Dat is bijvoorbeeld het geval bij mensen met het syndroom van Marfan. Zij worden gecontroleerd voor de mogelijk ernstige gevolgen van bloedvatverwijdingen waarvoor een chirurgische behandeling bestaat. Maar er zijn ook erfelijke aandoeningen die tot nu toe altijd onbehandelbaar zijn. Het klassieke voorbeeld is dat van de ziekte van Huntington die leidt tot cerebrale aftakeling in al haar aspecten. Ook de ziekte van Duchenne die op vroege leeftijd de spieren progressief aantast, hoort daarbij.

De voorlopig uiterste consequentie is het onderzoeken van een embryo op ernstige genetische afwijkingen waarvan bekend is dat deze in een familie voorkomen. In de praktijk leidt dat ertoe dat toekomstige ouders hun door ivf verkregen embryo's laten onderzoeken op de ongewenste mutatie zodat zij van een embryo met die mutatie kunnen afzien. Deze zogenaamde pre-implantatie genetische diagnostiek staat ter discussie omdat het volgens sommige critici gelijk staat aan abortus. Het afwijkende embryo zal immers nooit de gelegenheid krijgen zich te ontwikkelen, terwijl bij bijvoorbeeld een mutatie in het borstkankergen helemaal niet zeker is of de ziekte zich inderdaad zal voordoen. In feite is dit een zeer ver doorgevoerd voorbeeld van de uitdrukking: voorkomen is beter dan genezen. Voor- en tegenstanders van deze nieuwe technologieën zullen nooit te verzoenen zijn omdat de argumenten bepaald worden door een zeer verschillend mens- en wereldbeeld. De geschiedenis heeft echter geleerd dat verworven technieken altijd wel ergens zullen worden toegepast

Het is duidelijk dat voorkómen van ziekten door genetische manipulatie op dit moment niet uitvoerbaar is. Men kan voorkomen dat een embryo met een mutatie zich verder ontwikkelt, men kan bij een vroeg vastgestelde congenitale aandoening een foetus aborteren, maar men kan als het kind eenmaal geboren is alleen wat doen aan het fe-

notype. Een gunstig voorbeeld hiervan is de al genoemde fenylketonurie. Hiervoor doet men bij pasgeborenen de zogenaamde hielprik om de afwijking vast te stellen, zodat met een speciaal dieet de ziekte in haar manifestatie kan worden voorkomen. Maar tegen de meeste op deze wijze ontdekte ziekten is geen enkel kruid gewassen. Optimistische geluiden hoort men tegenwoordig bij cystische fibrose (taaislijmziekte), een ziekte die sinds 2011 ook in het hielprikprogramma is opgenomen. We zien dat bij kinderen met deze aandoening, die tot enkele decennia geleden een beperkte levensverwachting hadden, door allerlei ondersteunende maatregelen de levensverwachting flink is te verlengen en zeker de kwaliteit van leven.⁵

Met andere woorden: we blijven voorlopig aangewezen op de aanpak van het fenotype. Vooral de snijdend specialist doet zijn best de door een genetische afwijking gehandicapte persoon zodanig te veranderen dat hij of zij in staat is zoveel mogelijk het leven te leiden zoals het op dit moment door de meeste mensen graag wordt geleefd. Het is bij deze formulering ook duidelijk dat het nagestreefde eindresultaat niet onveranderlijk is, maar dat dit afhankelijk is van de tijd en plaats waarin men leeft.

PROFYLACTISCHE CHIRURGIE

Een stap verder dan het corrigeren van lichamelijke afwijkingen of het in goede banen leiden van moleculaire afwijkingen, is het trachten een ziekte te voorkomen door preventief organen te verwijderen die mogelijk voorbestemd zijn ziek te worden, de zogenaamde profylactische chirurgie. De bekendste voorbeelden hiervan zijn de operaties bij vrouwen met de erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker bij wie uit voorzorg borsten en eierstokken worden weggehaald. Maar ook het verwijderen van delen van de dikke darm bij erfelijke vormen van dikkedarmkanker behoort tot de profylactische chirurgie,⁶ evenals de operaties bij patiënten met het MEN-1 en MEN-2 syndroom, waarbij

respectievelijk de bijschildklieren en de schildklier worden verwijderd.⁷ Het mooiste zou natuurlijk zijn als met een ‘medicijn’ de ontwikkeling tot deze maligniteiten zou worden voorkomen; dat dus ergens in de weg van het gemuteerde genoom tot de ziekte een onderbreking wordt geplaatst die ertoe leidt dat de ziekte niet kan ontstaan. Dat is echter toekomstmuziek, hoewel er wel middelen zijn die voor dit doel worden ingezet.⁸

Het corrigeren van het eindorgaan of het verwijderen ervan is dus op dit moment de chirurgische behandeling van erfelijke of familiair optredende aandoeningen. Het verwijderen van het ‘eindorgaan’, de borsten of de dikke darm of endocriene organen waarin de genetisch bepaalde afwijking zich zou kunnen ontwikkelen, is op de keper beschouwd een overtrokken reactie, vooral ook omdat een deel van de personen met een mutatie de afwijking helemaal niet krijgt. De kans op borstkanker bij een mutatie in één van de twee borstkankergenen is bijvoorbeeld maximaal 80%. Op dit moment zijn er helaas geen mogelijkheden om zeker te weten of een bepaalde persoon de ziekte daadwerkelijk zal krijgen en moet men de kans accepteren dat de operatie voor niets is geweest.

En ook al is de operatie heel effectief, zij geeft wel verminking en psychologisch leed bij degenen die de ingreep moeten ondergaan. Natuurlijk krijgen vrouwen na verwijdering van de borst een reconstructie aangeboden, maar het zal nooit meer zo zijn als het was. Dat is de prijs die betaald wordt voor de erfelijke belasting, die door sommigen graag wordt voldaan, door anderen slechts met grote moeite of soms zelfs helemaal niet. Een niet zelden gekozen alternatief is te trachten met een jaarlijkse MRI-scan van de borsten vroegtijdig een tumor vast te stellen en te behandelen zodra deze zich openbaart. Onzekerheid over de toekomst, misschien frequente mammabiopsieën, het vastzitten aan het medische circuit of toch te laat de tumor ontdekken, zijn de negatieve kanten aan het afzien van een radicale preventieve behandeling.

Het is duidelijk dat de radicale oplossing die bestaat voor patiënten met een mutatie in de borstkankergenen, nieuwe problemen met zich meebrengt. Zoals al eerder gezegd, leidt een oplossing van het ene probleem vaak tot een ander probleem dat niet zelden helemaal niet was verwacht. We zullen daar in de volgende paragraaf verder op ingaan als we het hebben over het genoom van een tumor als een variatie van het ‘eigen’ genoom.

VARIATIE VAN GENOTYPE VAN ZIEKTEN

In geval van een kwaadaardig gezwel reageert de ene tumor veel beter op een behandeling dan de andere. Ook het genoom van de tumorcel heeft zijn variaties. Niet alleen verschilt het genoom van individu tot individu, ook in de tumor zelf komen nog vele variaties voor. We weten dat postmenopauzale vrouwen vaak borstkanker hebben die gevoelig is voor hormonale middelen, terwijl de tumoren bij jonge vrouwen daar veel minder of niet op reageren. Deze tumoreigenschappen zijn duidelijk genetisch bepaald en kunnen onder het microscoop herkend worden met bepaalde weefselkleuringen. In de bijdrage van Schouwenberg in deze bundel wordt ook op deze eigenschap ingegaan en op de relatie met het tumorgenoom. Hetzelfde geldt in principe ook voor de genetisch bepaalde HER2/neu-receptor die in sommige borsttumoren kan worden aangetoond en die effectieve behandeling mogelijk maakt met het medicijn trastuzumab (Herceptin). Er zijn tegenwoordig zelfs genoomanalyses van mammatumoren op de markt die iets kunnen zeggen over de prognose van de patiënt als draagster van deze tumor die invloed zou kunnen hebben op de keuze van behandeling met cytostatica.⁹ Dit soort technologie is nog lang niet volmaakt, maar de eerste stappen zijn gezet om het genoom van de tumor mede bepalend te laten zijn voor de behandeling. Koos men vroeger voor een bepaalde behandeling op grond van ervaring, nu zet men wetenschappelijk gefundeerde tumorkarakteris-

tieken in om een behandeling te kiezen. Maar men moet niet denken dat de problemen daarmee zijn opgelost. Een tumor 'zit niet stil' in zijn ontwikkeling. Analoog aan de ontwikkeling van resistentie van bacteriën voor antibiotica heeft ook de tumor de eigenschap door mutatie en selectie te 'ontsnappen' aan de behandeling.

Het genoom speelt dus hoe langer hoe meer mee in de behandeling van een patiënt met kanker. En in feite is de behandeling van patiënten met borstkanker al een voorbeeld van de zogenaamde *personalised medicine*. Individualisering van de behandeling is toenemend de methode om betere resultaten te krijgen, in de zin van een gerichtere behandeling, maar ook om patiënten een onnodig belastende behandeling te sparen. Ook bij andere ziekten is deze ontwikkeling gaande. Zo is onlangs gebleken dat bij patiënten met de ziekte van Crohn, een ontstekingsziekte van de darm, een variatie in het genoom van de patiënt de frequentie van het aantal operaties bepaalt dat voor de behandeling nodig is.¹⁰ Het gevolg is dat zowel de groep die de mutatie niet heeft als de groep die haar wel heeft, met andere ogen zal worden bekeken. Het ziektebeeld en daarmee het patiëntbeeld zal erdoor veranderen. Er is kennelijk ook geen standaardpatiënt meer voor de ziekte van Crohn, net zomin als er een standaard borstkankerpatiënt is, wat al veel langer bekend was. En dat heeft consequenties voor de behandeling.

En dan komt natuurlijk de vraag wat de financiële consequenties moeten zijn van verschillen in genoom. Moet iemand met een sterk belast genoom meer betalen voor zijn genetische variatie? Gelukkig zijn dit soort discussies in ons land niet of nog niet aan de orde als het gaat om ziektekostenverzekeringen. Maar personen die een hoge levensverzekering of arbeidsongeschiktheidsverzekering willen afsluiten en een mutatie hebben in een borstkanker-gen, zullen een hogere premie moeten betalen.¹¹

Regelmatig laait de discussie op over de zogenaamde dure medicijnen. Er worden de laatste jaren namelijk hoe

langer hoe meer heel dure geneesmiddelen op de markt gebracht die slechts bij een kleine groep patiënten effectief zijn. Niet zelden zijn deze middelen vooral profijtelijk voor een groep met een bepaalde genetische variant van bijvoorbeeld een tumor. De afgelopen decennia zijn er binnen de oncologie discussies geweest over dure middelen als taxanen en trastuzumab bij borstkankerpatiënten.¹² En dan worden er wel degelijk financiële afwegingen gemaakt. Wat mag het percentage ‘gevoelige’ patiënten zijn om een duur middel te mogen voorschrijven en wat moet de overlevingswinst zijn om behandeling ermee te rechtvaardigen? Hoeveel zijn een paar maanden levensverlenging waard? Het is duidelijk dat steeds zorgvuldige afwegingen moeten worden gemaakt, ervan uitgaande dat iedereen de behandeling mag krijgen die hem toekomt. Wanneer gevoeligheid voor een geneesmiddel hoe langer hoe meer blijkt te berusten op tumorgenetische karakteristieken, dan kunnen in elk geval op rationele gronden beslissingen worden genomen.

CONCLUSIE

Het zal duidelijk zijn dat het genoom van de patiënt of dat van zijn tumor een belangrijkere rol zal gaan spelen in de besluitvorming of een middel moet worden toegediend en of een operatie moet worden uitgevoerd. Een rationele beslissing op basis van een analyse van het genoom kan leiden tot een meer selectieve en dus doelmatiger behandeling. Tegelijkertijd zien we dat deze technologische ontwikkeling gepaard gaat met problemen van morele of ethische aard. De arts-patiëntrelatie die van oudsher gebaseerd is op die van twee personen wordt meer en meer bepaald door ingewikkelde krachten binnen het veld waarin de hedendaagse mens zijn heil zoekt. De wetenschap, de industrie, de politiek en de ziektekostenverzekeraar vormen een samenstel van krachten die de (potentiële) patiënt beïnvloeden of hij het nu wil of niet. De zekerheid van het hebben van een mu-

tatie en de onzekerheid of deze een ziekte zal veroorzaken, vraagt een arts-patiëntrelatie die afwijkt van de klassieke, waarin alleen het fenotype het uitgangspunt is. De opmerking van William Osler – *Medicine is a science of uncertainty and an art of probability* – is misschien heden ten dage en in de toekomst nog wel meer geldig dan vroeger. Zich bewust zijn van aangetoonde variaties in zijn genoom maakt de mens immers nog meer tot een uniek individu, vooral wegens de onzekerheden en de waarschijnlijkheden die ermee gepaard gaan. Vroeger kon de medicus door zijn autoriteit zeggen hoe er gehandeld moet worden, nu de patiënt mogelijk steeds vaker ‘unpatient’ zal zijn, zal hij voorzichtig moeten optreden omdat er vaak geen zekerheden zijn.¹³

NOTEN

- 1 P.-P. Verbeek, *De grens van de mens. Over techniek, ethiek en de menselijke natuur*, Lemniscaat b.v. 2011, Rotterdam.
- 2 Sikkelcellen zijn abnormaal gevormde rode bloedcellen. De bloedarmoede die bij deze ziekte ontstaat bij mensen die homozygoot zijn, wordt vooral gezien in West-Afrika en rondom de Middellandse Zee. Personen die heterozygoot zijn (de mutatie maar in één helft van het gen) hebben de ziekte niet maar zijn door de vorm van hun rode bloedcellen beschermd tegen malaria. Er zijn variaties van de sikkelcelziektes, bijvoorbeeld β -thalassemie en HbC-ziekte.
- 3 Achondroplasie (dwerggroei) is een congenitale afwijking die in 90% van de gevallen veroorzaakt wordt door een mutatie op chromosoom 4. In enkele gevallen is er sprake van dominante overerving. Er bestaat geen behandeling voor de afwijking, wel kunnen secundaire afwijkingen worden behandeld, zoals gewrichtsafwijkingen.
- 4 Het syndroom van Marfan is een autosomaal dominant erfelijke bindweefselaandoening die onder andere gepaard kan gaan met verwijding van de lichaamsslagader maar ook met loslating van de ooglenzen. Mensen met dit

- syndroom hebben niet zelden een typisch maar karakteristiek uiterlijk (bijvoorbeeld Niccolò Paganini en Abraham Lincoln).
- 5 A.M.M. Vernooij-van Langen, J.G. Loeben, C.P.B. van der Ploeg, E. Dompeling en J.E. Dankert-Roelse. Neonatale screening op cystische fibrose in Nederland. In: *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 156(2012), p. 1177-83.
 - 6 Bij ongeveer 10% van de vrouwen met borstkanker is er een familiale factor in het spel. Bij de helft ervan kan een mutatie worden aangetoond: BRCA1- en BRCA2-mutaties. Bij deze mutaties is er een kans tot 80% dat er borstkanker ontstaat, vaak al op jonge leeftijd en wat minder vaak ook eierstokkanker. Dikkedarmkanker komt familiair voor (lynchsyndroom) of als complicatie van de familiale adenomateuze familiale polyposis coli, een dominant erfelijke aandoening. Bij deze laatste ziekte wordt de dikke darm altijd verwijderd.
 - 7 J.M.J. Schreinemakers, M.R. Vriens, G.D. Valk, J.-W.B. de Groot, J.T. Plukker, K.M.A. Bax, et al. Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2; a nationwide long-term follow-up study. In: *World Journal of Surgery* 34(2010), p. 852-60.
 - 8 In de Verenigde Staten wordt aan patiënten met een verhoogd risico op borstkanker tamoxifen gegeven. Deze stof blokkeert de oestrogenreceptoren. Men claimt reductie van de kans. In Europa is men echter niet overtuigd van het effect. Anderzijds kan het langdurig gebruik van tamoxifen baarmoederkanker veroorzaken. Mogelijk reduceert het gebruik van ontstekingsremmende middelen de kans op het ontstaan van dikkedarmkanker. Zie hiervoor bijvoorbeeld: P.M. Rothwell et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. In: *The Lancet* 377(2011), p. 31-41.
 - 9 Het gaat hier in Nederland om Mammaprint®. Zie bijvoorbeeld: <http://www.mammaprint.nl/>.

- 10 De ziekte van Crohn is een chronische darmontsteking die vooral de dunne darm aantast. Door de ontsteking treden vernauwingen op die operaties noodzakelijk kunnen maken. In het onderzoek bleken patiënten met het immuungerelateerd GTPase-gen significant vaker geopereerd te moeten worden dan die zonder die variatie (één operatie iedere zeven jaar tegenover één iedere elf jaar). Zie: R. Sehgal, A. Berg, J.I. Polinski, J. P. Hegarty, Z. Lin, K.J. McKenna, et al. Mutations in IRGM are associated with more frequent need for surgery in patients with ileocolonic Crohn's disease. In: *Diseases of the Colon & Rectum* 55(2012), p. 115-121.
- 11 Zie hiervoor: http://www.brca.nl/BRCA_COI/Default.asp?CustID=727&ComID=1&ModID=29&ItemID=36&SessionID=-1&bottest=.
- 12 Trastuzumab (Herceptin) wordt ook toegepast bij patiënten met een maagcarcinoom of tumoren van de gastro-oesofageale overgang. Het College voor Zorgverzekeringen heeft zich uitgebreid gebogen over het gebruik van dit middel bij deze ziekten en heeft uiteindelijk beslist toestemming te geven voor het gebruik ervan. Zie: http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1012-trastuzumab-herceptin.pdf. Maar ook: https://www.geneesmiddelen-debat.nl/linker_navigatie/focus/toegang_tot_innovaties/nog_stees_ongelijke_toegang_2011_.
- 13 De term 'unpatient' werd gemunt door Jonsen et al. in 1996. Zij wezen op de personen met een aangetoonde mutatie die in feite niet ziek zijn, maar wel zijn gestigmatiseerd door hun bekende mutatie. Zie: A.R. Jonsen, S.J. Durphy, W. Burke, A.G. Motulsky, The advent of the 'unpatients'. In: *Nature Medicine* 2(1996), p. 622-24.