

Advies nr. 91 van 22 juni 2026 betreffende de toegang tot ruwe gegevens afkomstig van volledige genoom- of exoomsequencing (WGS: whole genome sequencing of WES: whole exome sequencing)

Inhoudstafel

Adviesvraag	5
1. Inleiding	7
Ethische en regelgevende uitdagingen	7
2. Overzicht van Whole Genome Sequencing (WGS) en Whole Exome Sequencing (WES) en de interpretatie ervan.....	8
2.1. De volledige genoomsequencing (Whole Genome Sequencing – WGS).....	9
2.2. De volledige exoomsequencing (WES)	10
2.3. De aard van WGS en WES-gegevens.....	10
2.4. Toepassingen en interpretatiebeperkingen	12
2.5. Kader voor een correcte medische interpretatie	12
2.5.1 Classificatie van varianten volgens richtlijnen (ACMG/AMP)	12
2.5.2 Beheer van varianten van onbekende betekenis (VUS).....	13
3. Juridisch kader	15
3.1 Wet inzake de kwaliteitsvolle praktijkvoering in de gezondheidszorg	15
3.2 Wet betreffende de rechten van de patiënt	15
3.3 Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)	16
4. Ethisch kader.....	19
4.1. Inleiding	19
4.2. Het recht om te weten en het recht om niet te weten	20
4.3. De aard van de gegevens: persoonlijk en gedeeld	20
4.4. Risico's verbonden aan de interpretatie door derden	22
4.4.1 Betrouwbaarheid van de analyse van ruwe gegevens	23
4.4.2 Begeleiding van de patiënt.....	24
4.4.4 Toegang tot gevoelige gegevens die het strikt medische kader overstijgen.....	26
4.4.5 Schending van de vertrouwelijkheid en commerciële exploitatie.....	26
4.5. Het belang van het bewaren van ruwe gegevens van genomische sequencing... ..	28
4.5.1 Kostenreductie en klinische efficiëntie	28
4.5.2 Verbetering van de kwaliteit van de interpretatie	28

4.5.3 Bijdrage aan onderzoek en innovatie	29
4.6 Naar een kader voor verantwoorde gegevenstoegang	29
4.6.1. Beginselen voortvloeiend uit professionele en ethische kaders	30
4.6.2 Een Voorgesteld Gelaagd Toegangsmodel: Balans tussen Autonomie en Veiligheid	
31	
5. Conclusies en Aanbevelingen.....	34
5.1. Ruwe gegevens niet systematisch opnemen in het patiëntendossier.....	34
5.2. De patiënt informeren en begeleiden	34
5.3. De collectieve aard van genetische gegevens respecteren.....	34
5.4. Rekening houden met de specificiteit van pediatrische situaties.....	35
5.5. Interpretatie door niet-gekwalificeerde derden beperken	35
5.6. Bewaring en beveiliging van ruwe gegevens omkaderen	36
5.7. Het toestemmingsmodel aanpassen	36
5.8. Erkenning en omkadering van genetische counseling	38
5.9. Opleiding en bewustmaking bevorderen	38
Opmerking over het gebruik van artificiële intelligentie bij de werkzaamheden van het Comité.....	40
Bijlage 1: Toelichting betreffende de onafhankelijkheid van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek	41

COPYRIGHT

Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek

E-mail: info.bioeth@health.fgov.be

Citeren uit dit advies is toegelaten mits bronvermelding: "Uit advies nr. 91 van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek, te raadplegen op <https://www.belgiumnationalbioethicscommittee.be/nl>

Officiële versie

De adviezen van het Comité worden opgesteld in het Nederlands en het Frans. Deze twee taalversies zijn de officiële versies, ook wanneer vertalingen in het Engels of het Duits beschikbaar zijn.

Adviesvraag

In haar brief van 12 mei 2025 vraagt professor Elfride De Baere, voorzitter van het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten, het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek om advies uit te brengen over de toegang van de patiënt tot ruwe DNA-data.

De vraag om advies werd als volgt geformuleerd:

Genetisch onderzoek berust in de meeste gevallen op het extraheren van DNA en het genereren van ruwe data die vervolgens worden gelezen en geïnterpreteerd. De acht genetische centra van België vervaardigen na de analyse een resultaatrapport dat aan de verwijzer wordt bezorgd. In veel gevallen worden de patiënten zelf gecounseld door een medisch geneticus en volgt dan ook een resultaatgesprek binnen het genetisch centrum.

De ruwe data worden vervolgens opgeslagen ofwel als FASTQ, .cram/.bam of als VCF-bestand. FASTQ-formaat is een tekstgebaseerd formaat voor het opslaan van zowel een biologische sequentie (in dit geval een nucleotidesequentie) als de bijbehorende kwaliteitsscores. Het .cram formaat bevat alle informatie van de FASTQ maar neemt minder ruimte in beslag. Een variant call format file (VCF-bestand) is de output van een welbepaalde bio-informatica-pijplijn. Het specificeert de opmaak van een tekstbestand dat in de bio-informatica wordt gebruikt voor het opslaan van gensequentievariëaties bekomen uit het DNA onderzoek.

De wet betreffende de rechten van de patiënt van 22 augustus 2002 en tekstbijwerking tot 23-02-2024 stelt in Art. 9.§ 2. 'De patiënt heeft recht op inzage in het hem betreffend patiëntendossier.' en in § 3. 'De patiënt heeft recht op afschrift van het geheel of een gedeelte van het hem betreffend patiëntendossier.'

Gezien de ruwe data deel uitmaken van het patiëntendossier, heeft de patiënt dus in principe recht om deze data op te vragen. Een genetische analyse wordt meestal verricht met een specifieke indicatie en een diagnostische vraagstelling. In sommige gevallen kan dit gebeuren door de analyse van één enkel gen. Gezien weliswaar veel fenotypes door verschillende genen veroorzaakt kunnen worden (bv. voor het ontstaan van kanker maar ook cardiale aandoeningen kunnen velerlei genen verantwoordelijk zijn) worden tegenwoordig frequent genoomwijde analyses (WGS=whole genome sequencing, waarbij alle genen en het tussenliggende DNA worden geanalyseerd of WES=whole exome sequencing die alle genen onderzoekt) ingezet. Ondanks het feit dat veel technieken een genoomwijde analyse vereisen, wordt de interpretatie van de data gericht door de oorspronkelijke medische vraag. Dit betekent dat slechts een gedeelte van het genoom geanalyseerd, geïnterpreteerd en gerapporteerd wordt. De ruwe data daarentegen omvatten vaak het volledige coderende genoom. Bij

opvragen van deze ruwe data wordt het dus mogelijk voor de patiënt die voldoende achtergrondkennis heeft of een zorgverlener die hij/zij hiervoor aanduidt, om aanvullende informatie te extraheren door een her-evaluatie met een andere vraagstelling.

Genetische data zijn wat dit betreft uniek. Het is mogelijk dat hierdoor bv. informatie over nog onbehandelbare genetische aanleg beschikbaar wordt met mogelijk schadelijke effecten voor de patiënt. Indien deze data de genetische centra verlaten, kan hierdoor ook niet meer de gepaste medische omkadering door genetische counseling voor de patiënt voorzien worden. Momenteel bestaan er geen richtlijnen betreffende het delen van genetische ruwe data.

Aangezien het Belgische College voor Menselijke Erfelijkheid en Zeldzame Ziekten niet behoort tot de instanties die volgens artikel 8 van het Samenwerkingsakkoord van 12 mei 1993 het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek kunnen raadplegen, besliste het Raadgevend Comité op zijn plenaire vergadering van 23 juni 2025 om deze vraag onder de vorm van een autosaisine te behandelen.

1. Inleiding

De opkomst van technieken voor het sequencen van het volledige genoom (Whole Genome Sequencing – WGS) en het volledige exoom (Whole Exome Sequencing – WES) vormt een echte paradigmaverschuiving in de geneeskunde. Tot voor kort waren genetische analyses voornamelijk gebaseerd op het sequencen van specifieke DNA-regio's waarvan bekend was dat ze verband hielden met bepaalde aandoeningen, wanneer afwijkingen zoals mutaties of deleties/inserties werden vermoed. Deze benadering vertrok dus vanuit de pathologie om de zones in het genoom te identificeren die mogelijk de oorzaak vormden van het medisch probleem.

De introductie van WGS en WES doorbreekt deze logica volledig. Deze technieken maken het mogelijk om een enorme hoeveelheid gegevens te genereren en bieden een globale kijk op het genoom van het individu. Voor de interpretatie van het resultaat richt de gespecialiseerde arts zich nog steeds op de gegevens die als relevant worden beschouwd voor de pathologie van de patiënt. De ruwe gegevens bevatten echter veel meer dan deze gerichte informatie: ze kunnen aanwijzingen geven over andere aandoeningen, kenmerken van het individu zelf en informatie over genetische verwantschap. Bovendien omvatten ze een aanzienlijke hoeveelheid data die momenteel niet interpreteerbaar is, maar die in de toekomst, dankzij verdere onderzoeksontwikkelingen, wel betekenisvol kan worden.

Ethische en regelgevende uitdagingen

De toegang tot deze ruwe gegevens roept belangrijke vragen op inzake ethiek, vertrouwelijkheid en governance. Deze gegevens kunnen, door hun exhaustieve aard, gevoelige informatie onthullen over de toekomstige gezondheid van de patiënt, diens vatbaarheid – of die van zijn familieleden – voor bepaalde aandoeningen, alsook informatie over de biologische afstamming die mogelijk niet overeenstemt met de juridische afstamming. Bovendien roept de mogelijkheid dat vandaag nog niet-interpreteerbare gegevens in de toekomst een medische betekenis kunnen krijgen, vragen op over het hergebruik en de langetermijnopslag ervan. Dit vereist een grondige reflectie over de verantwoordelijkheid van de betrokken actoren en over transparantie ten aanzien van patiënten.

2. Overzicht van Whole Genome Sequencing (WGS) en Whole Exome Sequencing (WES) en de interpretatie ervan

Om de ethische complexiteit rond onbeperkte toegang tot ruwe genetische gegevens te begrijpen, is het essentieel om inzicht te hebben in de technologie zelf, de aard van de gegenereerde gegevens en in hoeverre het concept van directe toegang een fundamentele breuk betekent met de traditionele klinische praktijk op dit gebied. WGS en WES nemen een bijzondere plaats in binnen het domein van de genomica: Ze zijn krachtig genoeg om aanzienlijke hoeveelheden complexe informatie te genereren en bovendien inmiddels voldoende toegankelijk geworden.^{1&2}

Term	Definitie
WGS (Whole Genome Sequencing)	Sequencing van het volledige genoom, bestaande uit 3 miljard basenparen van het menselijk DNA
WES (Whole Exome Sequencing)	Sequencing van uitsluitend de coderende regio's (exons), die 1 tot 2 % van het genoom vertegenwoordigen
CNV (Copy Number Variation)	Variatie in het aantal kopieën van een DNA-segment
SNP (Single Nucleotide Polymorphism)	Variatie van één enkele nucleotide in het DNA
Indels	Inserties of deleties van nucleotiden in de sequentie
VUS (Variant of Unknown Significance)	Variant waarvan de klinische betekenis onzeker is

¹ Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. *Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies*. Nat Rev Genet. 2016;17(6):333-351.

² Tan JK, Awuah WA, Ahluwalia A, Sanker V, Ben-Jaafar A, Tenkorang PO, et al. Genes to therapy: a comprehensive literature review of whole-exome sequencing in neurology and neurosurgery. Eur J Méd Res. 2024;29(1):538.

2.1. De volledige genoomsequencing (Whole Genome Sequencing – WGS)

Het sequencen van het volledige genoom (WGS) houdt in dat de volledige drie miljard basenparen waaruit het menselijk genoom bestaat, worden geanalyseerd. Deze benadering biedt een exhaustief beeld, dat niet alleen de coderende regio's (exons) omvat, maar ook de niet-coderende regio's (de introns, de regulerende sequenties en de intergenische gebieden). Deze regio's, die lange tijd als “stil” werden beschouwd^{3&4} en daarom nauwelijks werden bestudeerd, spelen nochtans een cruciale rol in de regulatie van genexpressie en in de vatbaarheid voor bepaalde ziekten⁵.

Op technisch vlak steunt WGS op sequencingtechnologieën met hoge doorvoer (Next Generation Sequencing – NGS⁶), waarmee enorme hoeveelheden gegevens in relatief korte tijd kunnen worden gegenereerd. Deze methode is bijzonder waardevol om:

- **zeldzame of complexe varianten**⁷ te identificeren (structurele mutaties, CNV (copy number variation), chromosomale herschikkingen) die aan gerichte benaderingen ontsnappen;
- **epigenetische en regulerende mechanismen** te onderzoeken die de pathofysiologie kunnen beïnvloeden;
- **translationeel onderzoek** te bevorderen, dat erop gericht is om fundamentele ontdekkingen uit laboratoria snel over te dragen naar de klinische praktijk om de preventie, de diagnose en de behandeling van ziekten te verbeteren, met name op het gebied van kanker, zeldzame ziekten en bevolkingsonderzoeken. In de praktijk maakt toegang tot ruwe DNA-gegevens het bijvoorbeeld mogelijk om sequenties opnieuw te analyseren in het licht van nieuwe wetenschappelijke inzichten en bio-informatica-tools, wat kan bijdragen tot een snellere identificatie van pathogene genetische varianten en een verbeterde klinische opvolging.

Deze mate van volledigheid heeft echter een prijs: WGS genereert enorme hoeveelheden gegevens (100 tot 200 GB per individu), wat robuuste infrastructuren vereist voor opslag, analyse en beveiliging, evenals aanzienlijke financiële investeringen in verband met het datavolume, benodigde rekenkracht, gespecialiseerde software en systeemonderhoud.

³ Guerrini, M.M., Oguchi, A., Suzuki, A. *et al.* Cap analysis of gene expression (CAGE) and noncoding regulatory elements. *Semin Immunopathol* **44**, 127–136 (2022)

⁴ ENCODE Project Consortium. *An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome*. *Nature*. 2012;489:57–74.

⁵ Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. *Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies*. *Nat Rev Genet*. 2016;17(6):333–351.

⁶ Mardis ER. *Next-generation sequencing platforms*. *Annu Rev Anal Chem*. 2013;6:287–303.

⁷ De Coster W, Van Broeckhoven C. *Newest methods for detecting structural variations in genomes*. *Nat Rev Genet*. 2019;20(9):578–597

2.2. De volledige exoomsequencing (WES)

Whole Exome Sequencing (WES) is een type next-generation sequencing (NGS) dat zich richt op de eiwitcoderende regio's van het menselijk genoom, bekend als exonen. Deze regio's, gezamenlijk het exoom genoemd, vormen slechts 1% tot 2% van het gehele genoom, maar herbergen naar schatting ongeveer 85% van alle bekende ziekteveroorzakende genetische varianten⁸. Dit komt grotendeels doordat exons veel intensiever zijn bestudeerd dan de niet-coderende regio's, die lange tijd als 'stil' werden beschouwd. Deze focus geeft WES een bijzonder gunstige kosten-batenverhouding in vergelijking met WGS, terwijl het toch een hoge klinische relevantie behoudt.

Op klinisch vlak wordt WES gebruikt als een krachtig instrument om:

- **zeldzame ziekten** en ontwikkelingsstoornissen te diagnosticeren;
- **erfelijke of somatische mutaties** te identificeren in het kader van oncologie;
- **complexe fenotypen** te onderzoeken wanneer gerichte sequencingbenaderingen falen.

WES vormt een pragmatische aanpak voor de dagelijkse klinische praktijk, door zich te richten op de meest informatieve regio's van het genoom (de exons), die tot nu toe het meest zijn onderzocht (zie hierboven)⁹.

WES bevindt zich tussen twee andere veelvoorkomende vormen van genetische tests: gerichte genpanels en WGS. Gerichte panels analyseren een kleine, vooraf geselecteerde groep genen die geassocieerd zijn met een specifieke aandoening, wat een beperkte en gerichte dataset oplevert. WGS daarentegen biedt een uitgebreid beeld van zowel coderend als niet-coderend DNA. WES neemt een tussenpostie in op technisch vlak: het is veel breder dan een gericht panel, waardoor de kans op het ontdekken van Varianten met Onzekere Significantie (VUS) en incidentele bevindingen toeneemt, maar minder uitgebreid en duur dan WGS, waardoor het een vaker gebruikt klinisch hulpmiddel is. Deze combinatie van breedte en toegankelijkheid plaatst WES in het centrum van een opkomend ethisch debat¹⁰.

2.3. De aard van WGS en WES-gegevens

De ruwe gegevens die voortkomen uit een analyse via Whole Exome Sequencing (WES) of Whole Genome Sequencing (WGS) zijn bijzonder complex en moeilijk te interpreteren. Ze

⁸ Tan JK, Awuah WA, Ahluwalia A, Sanker V, Ben-Jaafar A, Tenkorang PO, et al. Genes to therapy: a comprehensive literature review of whole-exome sequencing in neurology and neurosurgery. Eur J Méd Res. 2024;29(1):538.

⁹ idem

¹⁰ idem

vertegenwoordigen een aanzienlijke hoeveelheid informatie: voor WES tussen 4 en 10 gigabyte (GB) per exoom, terwijl WGS veel grotere bestanden genereert, die kunnen oplopen tot 100 tot 200 GB per volledig genoom. Deze gegevens zijn niet direct bruikbaar en vereisen een geavanceerde bio-informaticaverwerking om te worden omgezet in gestandaardiseerde opmaak die hun analyse mogelijk maken.

De belangrijkste gebruikte formaten zijn:

- **FASTQ** (*format voor ruwe sequenties en kwaliteitscores*): Deze bestanden bevatten de ruwe, onbewerkte sequentie-reads rechtstreeks afkomstig van het sequencing-instrument, samen met kwaliteitsscores voor elke base.
- **BAM/CRAM**: Een *Binary Alignment Map* (BAM)-bestand, of de meer gecomprimeerde variant CRAM, bevat de sequentie-reads nadat deze zijn uitgelijnd tegen een referentie menselijk genoom. Dit formaat maakt de visualisatie van de sequencing-diepte en de kwaliteit van de reads over het exoom mogelijk.
- **VCF (*Variant Call Format*)**: Dit is een op tekst gebaseerd bestand dat de genetische verschillen — of varianten — opsomt die zijn geïdentificeerd tussen het DNA van de patiënt en het referentiegenoom. Een VCF-bestand van een enkel exoom kan duizenden varianten bevatten, waaronder *single nucleotide variants* (SNV's), kleine inserties en deleties (indels), en mogelijk grotere *copy number variations* (CNV's)¹¹. Het VCF-bestand bevat afgeleide ruwe data die het resultaat zijn van een bio-informatische verwerking van primaire sequentiegegevens^{12&13}. Het omvat een overzicht van de varianten die door “variant calling”-algoritmen werden gedetecteerd, samen met technische parameters (kwaliteit, leesdiepte, genotype), zonder dat deze varianten reeds klinisch of diagnostisch zijn geïnterpreteerd. De interpretatie van de in een VCF-bestand geïdentificeerde varianten gebeurt in een latere fase, via annotatie, selectie in functie van de klinische indicatie en contextualisering door gekwalificeerde professionals.

¹¹ Cook DE, Andersen EC. VCF-kit: assorted utilities for the variant call format. *Bioinformatics*. 2017;33(10):1581-2.

¹² Danecek et al., 2011. *The Variant Call Format and VCFtools*. *Bioinformatics*, 27(15):2156-2158.

¹³ Koboldt, 2020 *Best practices for variant calling in clinical sequencing*. *Genome Medicine*, 12:91.

2.4. Toepassingen en interpretatiebeperkingen

Het lezen en interpreteren van de gegevens die via WGS en WES in een beveiligd kader en technisch goed uitgeruste omgeving (cf. hoofdstuk 2.5) worden gegenereerd, vereist **gespecialiseerde toepassingen**, vaak complex en verre van ‘gebruiksvriendelijk’. Deze tools zijn doorgaans **betalend**, vereisen aanzienlijke **computerresources** en vooral een **geavanceerde expertise in bio-informatica**¹⁴. De analyse beperkt zich niet tot het visualiseren van bestanden: ze omvat cruciale stappen zoals:

- **alignering**: het uitlijnen van de ruwe DNA-fragmenten ten opzichte van een referentiegenoom;
- detectie van varianten, zoals SNP, Indels, CNV;
- **functionele annotatie** om varianten te koppelen aan genen en fenotypen (dit laatste is het geheel van de waarneembare kenmerken van een individu);
- **prioritering van de resultaten** op basis van hun klinische relevantie (zie hoofdstuk 2.5 over het kader van een correcte interpretatie).

Deze technische complexiteit vormt een belangrijke hindernis voor de directe integratie van WES en WGS in de klinische praktijk zonder aangepaste infrastructuur en gekwalificeerd personeel¹⁵.

2.5. Kader voor een correcte medische interpretatie

De medische interpretatie van genomische gegevens beperkt zich niet tot het identificeren van varianten maar vindt plaats binnen een strikt en dynamisch kader, gebaseerd op de voortdurende evolutie van de wetenschappelijke kennis, gevoed door onderzoek, klinische gegevens en wetenschappelijke publicaties.

2.5.1 Classificatie van varianten volgens richtlijnen (ACMG/AMP)

Om een geharmoniseerde en wetenschappelijk onderbouwde interpretatie van genetische varianten te waarborgen, worden deze in de klinische praktijk onderworpen aan een gestandaardiseerde classificatie die internationaal breed wordt aanvaard. Deze classificatie

¹⁴ Le Bui, N., Do, VQ., Chu, DT. (2024). Bioinformatics in Gene and Genome Analysis. In: Singh, V., Kumar, A. (eds) *Advances in Bioinformatics*. Springer, Singapore.

¹⁵ Bagger, F.O., Borgwardt, L., Jespersen, A.S. et al. Whole genome sequencing in clinical practice. *BMC Med Genomics* 17, 39 (2024).

onderscheidt doorgaans vijf categorieën, afhankelijk van de mate van beschikbaar bewijs met betrekking tot hun pathologische betrokkenheid¹⁶:

1. **pathogeen**: een variant waarvan de betrokkenheid bij het ontstaan van de ziekte duidelijk is aangetoond op basis van robuust bewijs;
2. **waarschijnlijk pathogeen**: een variant waarvoor sterke aanwijzingen bestaan dat zij betrokken is bij de ziekte, maar met nog beperkt bewijs;
3. **variant van onbekende betekenis (VUS)**: onvoldoende gegevens om te concluderen over pathogeniciteit of goedaardigheid;
4. **waarschijnlijk goedaardig**: een variant waarvan de kenmerken wijzen op de afwezigheid van klinische impact, maar zonder absolute zekerheid;
5. **goedaardig**: een variant die op basis van solide bewijs als niet-pathogeen wordt beschouwd.

Deze benadering berust op een gecombineerde analyse van verschillende criteria, zoals de frequentie van de variant in de algemene bevolking, de beschikbare functionele gegevens, waarnemingen van familiale co-segregatie, evenals bio-informatische voorspellingen. De aanbevelingen die onder meer werden uitgewerkt door gespecialiseerde internationale instanties, waaronder het *American College of Medical Genetics and Genomics*, vormen daarbij een in de klinische praktijk veelgebruikt referentiekader¹⁷.

2.5.2 Beheer van varianten van onbekende betekenis (VUS)

Een van de grootste uitdagingen is het beheer van varianten van onbekende betekenis (VUS). Een VUS is een genetische wijziging waarvoor onvoldoende wetenschappelijk bewijs bestaat om deze als goedaardig of pathogeen te classificeren. Deze varianten vereisen monitoring en soms aanvullende studies om hun classificatie te verfijnen^{18&19}.

¹⁶ Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.

¹⁷ Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.

¹⁸ Pavlick DC, Frampton GM, Ross JR. Understanding variants of unknown significance and classification of genomic alterations. *The Oncologist*. 2024;29(8):658-666. doi:10.1093/oncolo/oyae149

¹⁹ Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers KB, Chung WK, Gollob MH, et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2025;27(8):101454.

Tabel 1: Samenvatting van de kenmerken van de verschillende vormen van sequencing als diagnostische techniek

Kenmerk	Gerichte sequencing van een genpanel	Whole Exome Sequencing (WES)	Whole Genome Sequencing (WGS)
Analysebereik	Enkele tot honderden vooraf geselecteerde genen	~22.000 eiwitcoderende genen (~1-2% van het genoom)	Volledig genoom (coderende en niet-coderende regio's)
Typische Gegevensgrootte	Megabytes (Mb)	4-10 Gigabytes (Gb)	90-200 Gigabytes (Gb)
Kosten	Laag	Matig	Hoog
Diagnostische Opbrengst	Varieert per panel; lager dan WES/WGS	Hoog (detecteert ~85% van bekende ziektevarianten)	Hoogst (kan niet-coderende varianten identificeren)
Potentieel voor VUS	Laag	Matig	Hoog
Potentieel voor incidentele/secundaire bevindingen	Laag	Matig	Hoog

3. Juridisch kader

In antwoord op de vraag van het College voor Genetica over de opportuniteit van het opnemen van ruwe genetische gegevens in het patiëntendossier, dient het toepasselijke juridische kader inzake toegang, bewaring en overdracht van deze gegevens te worden onderzocht.

3.1 Wet inzake de kwaliteitsvolle praktijkvoering in de gezondheidszorg

Artikel 33 van de wet van 22 april 2019 inzake de kwaliteitsvolle praktijkvoering in de gezondheidszorg (hierna: de Kwaliteitswet) bepaalt de minimale inhoud van het patiëntendossier. Zo vermeldt lid 6 van artikel 33 “de resultaten van onderzoeken zoals klinische, radiologische, biologische, functionele en histopathologische onderzoeken”. Dit betekent dat de ruwe gegevens die aan een genetische analyse ten grondslag liggen **niet noodzakelijk in het patiëntendossier moeten worden opgenomen**. Enkel de geïnterpreteerde resultaten van deze analyse moeten erin worden vermeld. Het opnemen van ruwe gegevens in het patiëntendossier is dus geen wettelijke verplichting, maar een beslissing van elk Centrum voor Menselijke Genetica.

Er moet worden verduidelijkt dat de in artikel 33 vermelde minimale inhoud van het patiëntendossier geen limitatieve lijst is. Het komt toe aan de gezondheidszorgbeoefenaar om in te schatten wat als pertinent wordt beschouwd. Deze inschatting maakt deel uit van de professionele autonomie van de gezondheidszorgbeoefenaar.

3.2. Wet betreffende de rechten van de patiënt

De wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, met name artikel 9, §§2 en 3²⁰, erkent het recht van de patiënt op inzage en afschrift van zijn patiëntendossier. De omvang van dit recht hangt af van de inhoud van het dossier: als de ruwe gegevens er niet in voorkomen, beperkt het recht op inzage en afschrift zich tot de geïnterpreteerde resultaten. Artikel 9, §2²¹ voorziet ook dat iedereen die zijn patiëntendossier raadpleegt, recht heeft op een toelichting bij de inhoud ervan, wat tegemoetkomt aan de noodzaak van een adequate medische begeleiding, onder meer via genetische counseling. Dit recht op toelichting wordt erkend voor de patiënt, maar vormt geen verplichting voor de zorgverlener. Het initiatief voor

²⁰ Artikel 9 § 2 van de wet betreffende de rechten van de patiënt: *De patiënt heeft recht op inzage in het hem betreffend patiëntendossier [...]*

²¹ Artikel 9 § 2 van de wet betreffende de rechten van de patiënt: *De patiënt heeft recht op toelichting over de inhoud van het hem betreffende patiëntendossier. (verduidelijking ingevoerd bij de wijzigingswet van 6 februari 2024)*

het verkrijgen van deze toelichting ligt bijgevolg bij de patiënt. Het is tevens aangewezen erop te wijzen dat artikel 9, §3 van de wet op de patiëntenrechten bepaalt dat de gezondheidszorgbeoefenaar dit afschrift kan weigeren indien hij over duidelijke aanwijzingen beschikt dat de patiënt onder druk wordt gezet om dit afschrift aan derden mee te delen²². Ten slotte sluit artikel 9, §2 lid 3 de toegang en communicatie van gegevens over derden uit. Indien men toch toegang wenst tot deze gegevens, moet de toegang gerechtvaardigd zijn, idealiter via de uitdrukkelijke toestemming van de derden.

3.3. Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)

De AVG (Algemene Verordening Gegevensbescherming, 25 mei 2018) regelt in algemene zin het recht op toegang en kopie van persoonsgegevens²³. Ruwe gegevens afkomstig van genetische analyses worden beschouwd als persoonsgegevens in de zin van artikel 4, lid 1²⁴ en 13²⁵, van de AVG, evenals overweging 34²⁶.

Overeenkomstig artikel 15 van de AVG heeft iedere persoon recht op inzage (artikel 15, §1²⁷) en op een kopie (artikel 15, §3²⁸) van de persoonsgegevens die op die persoon betrekking

²² Artikel 9, §3 *De patiënt heeft recht op een afschrift van het geheel of een gedeelte van het hem betreffend patiëntendossier overeenkomstig de in §2 bepaalde regels [...]. De beroepsbeoefenaar weigert dit afschrift indien hij over duidelijke aanwijzingen beschikt dat de patiënt onder druk wordt gezet om een afschrift van zijn dossier aan derden mee te delen.*

²³ Shabani, Mahsa, and Pascal Borry. "Rules for processing genetic data for research purposes in view of the new EU General Data Protection Regulation." *European Journal of Human Genetics* 26.2 (2018): 149-156.

²⁴ Artikel 4, punt 1 van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG): "*persoonsgegevens*": alle informatie over een geïdentificeerde of identificeerbare natuurlijke persoon („de betrokkene”); als identificeerbaar wordt beschouwd een natuurlijke persoon die direct of indirect kan worden geïdentificeerd, met name aan de hand van een identificator zoals een naam, een identificatienummer, locatiegegevens, een online identifier of van een of meer elementen die kenmerkend zijn voor de fysieke, fysiologische, genetische, psychische, economische, culturele of sociale identiteit van die natuurlijke persoon.

²⁵ Artikel 4, punt 13 van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG): "*genetische gegevens*": persoonsgegevens die verband houden met de overgeërfde of verworven genetische kenmerken van een natuurlijke persoon die unieke informatie verschaffen over de fysiologie of de gezondheid van die natuurlijke persoon en die met name voortkomen uit een analyse van een biologisch monster van die natuurlijke persoon.

²⁶ Overweging 34 van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG): *Genetische gegevens moeten worden gedefinieerd als persoonsgegevens met betrekking tot de overgeërfde of verworven genetische kenmerken van een natuurlijke persoon die blijken uit een analyse van een biologisch monster van de persoon in kwestie, met name een chromosoomanalyse, een analyse van desoxyribonucleïnezuur (DNA) of van ribonucleïnezuur (RNA) of uit een analyse van andere elementen waarmee soortgelijke informatie kan worden verkregen.*

²⁷ Artikel 15, punt 1 van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG): *De betrokkene heeft het recht om van de verwerkingsverantwoordelijke uitsluitend te verkrijgen over het al dan niet verwerken van hem betreffende persoonsgegevens en, wanneer dat het geval is, om inzage te verkrijgen van die persoonsgegevens en van de volgende informatie [...]*

²⁸ Artikel 15, punt 3 van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG): *De verwerkingsverantwoordelijke verstrekt de betrokkene een kopie van de persoonsgegevens die worden verwerkt. Indien de betrokkene om bijkomende kopieën verzoekt, kan de verwerkingsverantwoordelijke op basis van de administratieve kosten een redelijke vergoeding aanrekenen. Wanneer de betrokkene zijn verzoek elektronisch indient, en niet om een andere regeling verzoekt, wordt de informatie in een gangbare elektronische vorm verstrekt.*

hebben en die worden verwerkt. Indien de ruwe gegevens worden bewaard — hetzij in het patiëntendossier, hetzij in een eigen databank van het Centrum voor Menselijke Genetica — heeft de betrokkene recht op inzage en op een kopie.

Naast het recht op inzage en een kopie zoals voorzien in artikel 15 van de AVG, verankert de verordening in artikel 20²⁹ een recht op overdraagbaarheid van gegevens, dat de betrokkene in staat stelt de hem betreffende persoonsgegevens te verkrijgen in een gestructureerde, gangbare en machineleesbare vorm, en deze over te dragen aan een andere verwerkingsverantwoordelijke.

Toegepast op genomische gegevens zou dit recht een specifieke juridische grondslag kunnen vormen voor bepaalde verzoeken om toegang tot of overdracht van gegevens, los van het recht op inzage in het patiëntendossier³⁰. De uitoefening ervan roept echter bijzondere vragen op, met name wegens het familiale karakter van genetische gegevens en de risico's op aantasting van de rechten en vrijheden van derden.

Een belangrijke beperking op het recht van inzage en kopie geldt wanneer de uitoefening van dit recht afbreuk zou doen aan de rechten en vrijheden van anderen, overeenkomstig de bepalingen van de AVG.

Bijgevolg kan de uitoefening van het recht op overdraagbaarheid van genomische gegevens slechts worden overwogen mits passende waarborgen, met name inzake voorafgaande informatie, begeleiding, het doel van de overdracht en de bescherming van de belangen van potentieel betrokken naasten.

Het is echter van belang te benadrukken dat, zelfs in een dergelijk geval, de mogelijke aantasting van de rechten en vrijheden van derden niet voortvloeit uit het vrijgeven van de ruwe data zelf, maar uit het gebruik dat de patiënt er nadien van zou kunnen maken.

Ten slotte moet worden opgemerkt dat de geldende wetgeving niet uitdrukkelijk vo de mogelijkheid regelt voor een patiënt die een kopie van deze gegevens heeft verkregen om

²⁹ 1. De betrokkene heeft het recht de hem betreffende persoonsgegevens, die hij aan een verwerkingsverantwoordelijke heeft verstrekt, in een gestructureerde, gangbare en machineleesbare vorm te verkrijgen, en hij heeft het recht die gegevens aan een andere verwerkingsverantwoordelijke over te dragen, zonder daarbij te worden gehinderd door de verwerkingsverantwoordelijke aan wie de persoonsgegevens waren verstrekt, indien:

a) de verwerking berust op toestemming uit hoofde van artikel 6, lid 1, punt a), of artikel 9, lid 2, punt a), of op een overeenkomst uit hoofde van artikel 6, lid 1, punt b); en
b) de verwerking via geautomatiseerde procedés wordt verricht.

2. Bij de uitoefening van zijn recht op gegevensoverdraagbaarheid uit hoofde van lid 1 heeft de betrokkene het recht dat de persoonsgegevens, indien dit technisch mogelijk is, rechtstreeks van de ene verwerkingsverantwoordelijke naar de andere worden doorgezonden.

3. De uitoefening van het in lid 1 van dit artikel bedoelde recht laat artikel 17 onverlet. Dat recht geldt niet voor de verwerking die noodzakelijk is voor de vervulling van een taak van algemeen belang of van een taak in het kader van de uitoefening van het openbaar gezag dat aan de verwerkingsverantwoordelijke is verleend.

4. Het in lid 1 bedoelde recht doet geen afbreuk aan de rechten en vrijheden van anderen.

³⁰ Rules for processing genetic data for research purposes in view of the new EU General Data Protection Regulation." *European Journal of Human Genetics* 26.2 (2018): 149-156.

analyses uit te voeren op diens eigen genetische gegevens, terwijl deze – gelet op hun aard – ook onbedoeld informatie over derden kunnen onthullen. Het Comité merkt voorts op dat de recente ontwikkelingen binnen het Europese regelgevingskader inzake de Europese ruimte voor gezondheidsgegevens (European Health Data Space) voor bepaalde vormen van secundair gebruik van gezondheidsgegevens voorzien in rechtsgronden die niet berusten op de uitdrukkelijke toestemming van de betrokken personen. Deze ontwikkelingen laten de lidstaten evenwel een beoordelingsmarge, met name wat betreft het gebruik en de bescherming van genetische gegevens, en **erkennen voor de betrokkenen het recht om de toegang tot deze gegevens voor secundair gebruik te weigeren via een eenvoudige, omkeerbare en transparante procedure.**³¹

In dit verband benadrukt het Comité dat deze beoordelingsmarge de lidstaten toelaat om, in voorkomend geval, bijkomende waarborgen op te leggen, zoals specifieke vereisten inzake informatie of toestemming, gelet op de bijzondere gevoeligheid van genetische gegevens.

Het Comité benadrukt dat gezondheidsgegevens, met inbegrip van genetische gegevens, juridisch gezien geen voorwerp vormen van een eigendomsrecht in de klassieke zin van het woord. Hoewel de betrokkene over belangrijke rechten met betrekking tot deze gegevens beschikt — met name het recht op toegang, controle en besluitvorming inzake de verwerking en het gebruik ervan — kunnen deze rechten niet worden gelijkgesteld aan een absoluut eigendomsrecht. Dit onderscheid, dat verankerd is in het toepasselijke juridische kader voor persoonsgegevens, vormt een structurerend uitgangspunt voor de analyse van de ethische vraagstukken in verband met de toegang tot en het gebruik van genetische gegevens.

³¹ Commission européenne, *Reuse of health data*, dans le cadre de l'European Health Data Space (EHDS), https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/reuse-health-data_en

4. Ethisch kader

4.1. Inleiding

De toegang tot ruwe genetische gegevens roept niet alleen technische of juridische vragen op, maar ook fundamentele ethische vragen met betrekking tot de zelfbeschikking en de bescherming van personen. Deze gegevens zijn, door hun exhaustieve aard en complexiteit, niet zonder meer begrijpelijk. Hun interpretatie vereist gespecialiseerde vaardigheden en geavanceerde bio-informatica-instrumenten. Loutere overdracht van de ruwe gegevens garandeert dan ook geen daadwerkelijk ‘weten’, maar opent de mogelijkheid tot later gebruik, soms buiten het medische kader. Deze situatie vereist een reflectie over de verantwoordelijkheid van de betrokken actoren, het voorkomen van risico’s en het behoud van fundamentele rechten.

Het Comité stelt vast dat de vraag naar de toegang van patiënten tot hun genetische gegevens kadert binnen een bredere context van circulatie, deling en hergebruik van gezondheidsgegevens voor onderzoeksdoeleinden, volksgezondheid of innovatie. Op Europees niveau³² berusten talrijke initiatieven op het secundaire gebruik van gegevens van burgers, soms zonder expliciete individuele toestemming, maar uitsluitend binnen gereguleerde kaders waarin gegevens enkel worden gedeeld in geaggregeerde en gepseudonimiseerde vorm, met het oog op het algemeen belang. Deze benadering dient evenwel te worden genuanceerd met betrekking tot genetische gegevens, gelet op het verhoogde risico op heridentificatie dat met deze gegevens gepaard gaat, zelfs wanneer zij gepseudonimiseerd zijn. In deze context behoort het gebruik van dergelijke gegevens voor onderzoeksdoeleinden in beginsel te worden onderworpen aan hetzij de voorafgaande toestemming van de betrokkenen, hetzij aan strikte contractuele regelingen (zoals data-accessovereenkomsten), waarbij de betrokken onderzoeksteams zich ertoe verbinden geen pogingen tot heridentificatie te ondernemen.

Deze situatie legt een ethische spanning bloot: hoewel de toegang van de patiënt tot zijn eigen gegevens strikt wordt omkaderd, moet worden erkend dat diezelfde patiënt in de praktijk slechts een beperkte controle heeft over bepaalde institutionele of collectieve gebruiksvormen van diezelfde gegevens, ook al zijn deze eveneens door specifieke juridische regelingen omkaderd.

³² Commission européenne, *Reuse of health data*, dans le cadre de l'European Health Data Space (EHDS), disponible sur : https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/reuse-health-data_en

4.2. Het recht om te weten en het recht om niet te weten

Respect voor het recht van elk individu op zelfbeschikking in zijn eigen gezondheidszorg vormt een van de fundamenteën van de moderne medische ethiek. Men zou kunnen aanvoeren dat de toegang tot ruwe gegevens die door WGS of WES worden gegenereerd, gerechtvaardigd is op grond van het recht om te weten, teneinde inzicht te verkrijgen in de gezondheidstoestand van de patiënt en de vermoedelijke evolutie daarvan (art. 7 Wet Patiëntenrechten). Daarbij moet evenwel worden vastgesteld dat deze gegevens op zichzelf onleesbaar zijn: zij worden aangeboden in technische formaten die gespecialiseerde tools en geavanceerde expertise vereisen om geïnterpreteerd te worden (zie hoofdstuk 2). In de praktijk stelt het loutere bezit van deze bestanden de patiënt dus niet in staat om daadwerkelijk inzicht te verwerven in zijn gezondheidstoestand, tenzij hij een beroep doet op externe hulp (zie hoofdstuk 4.4). Deze vaststelling relativeert het argument van het recht om te weten, aangezien het hier niet gaat om directe toegang tot begrijpelijke informatie, maar om toegang tot een geheel van ruwe gegevens waarvan de betekenis zonder deskundige tussenkomst ontoegankelijk blijft.

Evenmin vormt de toegang tot ruwe gegevens op zich een schending van het recht om niet te weten. Deze gegevens zijn immers zonder specifieke expertise en hulpmiddelen niet interpreteerbaar voor een niet-ingewijd publiek. De patiënt die over deze bestanden beschikt, moet dus niet alleen de wil hebben om hun inhoud te kennen (en dus te willen weten) maar ook de nodige stappen ondernemen om tot interpretatie ervan te komen.

4.3. De aard van de gegevens: persoonlijk en gedeeld

Zoals aangegeven in het juridische kader, worden ruwe gegevens afkomstig van genetische sequencing beschouwd als gevoelige persoonsgegevens in de zin van de GDPR³³. Genetische analyses via WES of WGS worden eveneens frequent toegepast in de context van pediatrische aandoeningen, in het bijzonder bij zeldzame ziekten. In dergelijke situaties hebben de genetische gegevens juridisch betrekking op een kind, terwijl beslissingen inzake hun bewaring, toegang of overdracht worden uitgeoefend door diens wettelijke vertegenwoordigers wat reeds een eerste complexiteit doet ontstaan bij de uitoefening van de aan deze gegevens verbonden rechten.

Naast deze individuele dimensie hebben genetische gegevens bovendien een intrinsiek familiaal karakter.

³³ Overweging 34 van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG): *Genetische gegevens moeten worden gedefinieerd als persoonsgegevens met betrekking tot de overgeërfde of verworven genetische kenmerken van een natuurlijke persoon die blijken uit een analyse van een biologisch monster van de persoon in kwestie, met name een chromosoomanalyse, een analyse van desoxyribonucleïnezuur (DNA) of van ribonucleïnezuur (RNA) of uit een analyse van andere elementen waarmee soortgelijke informatie kan worden verkregen.*

Informatie die uit het genoom van een individu wordt gehaald, kan immers ook elementen onthullen over diens voorouders, nakomelingen of andere familieleden. Deze vaststelling impliceert dat de eigendom van ruwe gegevens niet als uitsluitend individueel kan worden beschouwd, maar deel uitmaakt van een gedeeld genetisch patrimonium.

De relatie van de persoon tot zijn genetische gegevens kan veeleer worden begrepen aan de hand van het begrip “zeggenschap”. Dit verwijst naar een mogelijkheid om te beslissen over de voorwaarden voor toegang tot, gebruik en overdracht van gegevens afkomstig van het eigen lichaam, zonder dat daarbij een eigendomsrecht wordt toegekend. **Deze benadering maakt het mogelijk de nauwe band tussen genetische gegevens en de betrokkene te erkennen, terwijl zij tegelijkertijd misbruik uitsluit, zoals ongecontroleerde circulatie of commerciële exploitatie zonder passend kader.** Deze benadering vindt een concrete vertaling in de klinische praktijk, waar de collectieve dimensie van genetische gegevens ten volle wordt erkend. Een goed voorbeeld hiervan is trio-sequencing, dat aantoont dat **het genoom van een individu niet geïsoleerd kan worden begrepen of adequaat geanalyseerd.** Deze aanpak, waarbij het genoom van de patiënt en dat van beide biologische ouders gelijktijdig wordt gesequenced, wordt tegenwoordig vaak verkozen omdat het de diagnose aanzienlijk versnelt. Door het exoom van het kind te vergelijken met dat van de ouders, kunnen *de novo*-mutaties (genetische variaties die bij het kind zijn ontstaan maar bij de ouders afwezig zijn) snel worden geïdentificeerd en kan de overdracht van varianten bij recessieve aandoeningen worden opgehelderd, waarbij een pathogene mutatie van elke ouder moet worden geërfd. Dit model bevestigt dat het gezin vaak de werkelijke eenheid van genoomanalyse vormt.

Deze aanpak roept echter bijkomende ethische vragen op. Deze familiale realiteit legt een systemische tekortkoming bloot in toestemmingsmodellen die op het individu zijn gericht. De huidige juridische architectuur is gebaseerd op het principe dat elke patiënt een toestemmingsformulier ondertekent voor zijn eigen procedure. Maar een genoom is geen strikt privégegeven. Het kadert dus in een gedeelde dimensie, aangezien het – zoals benadrukt in de Universele Verklaring van UNESCO over het menselijk genoom en de rechten van de mens³⁴ – in symbolische zin kan worden beschouwd als “**heritage of humanity**”. Wanneer een individu zijn ruwe data ontvangt, krijgt hij tegelijkertijd toegang tot informatie over de genetische risico’s van zijn naasten, die hiervan niet op de hoogte zijn en, *a fortiori*, niet om toestemming is gevraagd. Deze situatie kan leiden tot een «cascade van onvolledige of indirecte toestemmingen», waarbij de uitoefening van het recht op autonomie en het recht op privacy van meerdere personen kan worden aangetast zonder dat zij daarvan ten volle op de

³⁴ UNESCO, Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights, adopted at UNESCO's 29th General Conference on 11 November 1997.
<https://www.unesco.org/en/ethics-science-technology/human-genome-and-human-rights>

hoogte zijn of hun toestemming hebben kunnen geven. Het traditionele toestemmingsmodel lijkt onvoldoende geschikt om dit «domino-effect» te vatten. Het opnemen van ruwe DNA-gegevens in het dossier van de patiënt komt er dan ook op neer dat hem toegang wordt verleend tot een gedeeld genetisch patrimonium en het hem vrij staat analyses uit te laten voeren die informatie geven over zijn familieleden (zie 4.4). Het Comité erkent dat deze informatie ook in een klinische context naar boven kan komen, maar in dat geval (a) kan deze nog gefilterd worden met het oog op zorgvuldigheid en vertrouwelijkheid en (b) kan de passende genetische counseling voorzien worden voor alle betrokken partijen. Gelet op deze realiteit acht het Comité het niet wenselijk om dergelijke ruwe gegevens automatisch in het patiëntendossier op te nemen, aangezien een dergelijke praktijk geen rekening houdt met hun gedeelde aard en met de daaruit voortvloeiende ethische vragen. Dit standpunt sluit evenwel niet uit dat de patiënt de mogelijkheid heeft om expliciet toegang tot deze gegevens te verzoeken, volgens nader te bepalen modaliteiten.

4.4. Risico's verbonden aan de interpretatie door derden

Een van de belangrijkste kwesties in verband met de opname van ruwe genetische gegevens in het patiëntendossier betreft de mogelijkheid voor de patiënt om de interpretatie van deze gegevens toe te vertrouwen aan derden buiten het gereguleerde medische kader. Deze derden kunnen commerciële bedrijven zijn die genetische tests vrij aanbieden, online diensten, of zelfs, op korte termijn, systemen van artificiële intelligentie die toegankelijk zijn via niet-medische platforms.

Dit perspectief houdt verschillende grote risico's in, onder meer met betrekking tot de kwaliteit van de medische interpretaties, het ontbreken van begeleiding van de patiënt, de toegang tot gevoelige gegevens die het strikt medische kader overstijgen (zoals afstamming, fysieke kenmerken, enz.), de toegankelijkheid van ruwe en geïnterpreteerde gegevens voor derden met een risico op misbruik, evenals de psychologische impact voor de patiënt.

Het Comité stelt eveneens vast dat het gebruik van interpretatiediensten die door derden worden aangeboden, door patiënten als toegankelijker kan worden ervaren, met name vanwege hun gebruiksgemak en, in bepaalde gevallen, hun kostprijs. Dit element kan de keuzes van patiënten beïnvloeden en hen ertoe aanzetten de traditionele medische circuits te omzeilen. Deze situatie noopt ertoe om in de ethische reflectie ook de toegankelijkheid van genetische counseling en van de in een medische context verstrekte informatie te betrekken. Bovendien draagt dit omzeilen van het medische kader bij tot een versterking van de risico's die verbonden zijn aan de interpretatie van genetische gegevens buiten een passend professioneel toezicht.

Deze risico's zijn des te zorgwekkender aangezien genetische gegevens, zoals hierboven reeds aangegeven, ook betrekking hebben op familieleden. Een patiënt die zijn gegevens laat

interpreteren, kan daarbij niet alleen informatie verkrijgen over zijn eigen gezondheid, maar ook over die van familieleden die niet met deze analyse hebben ingestemd en die naast hun recht op privacy ook een uitgesproken recht op niet-weten kunnen claimen. De ontdekking van een pathogene variant die geassocieerd is met een autosomaal dominante aandoening zoals de ziekte van Huntington, onthult tegelijkertijd dat een van de ouders drager is. **Deze eenvoudige handeling van persoonlijke toegang leidt aldus tot een indirecte en niet-toegestane openbaarmaking van gevoelige informatie over anderen, waarbij het individuele recht om te weten in spanning komt te staan tegenover het recht op privacy en het recht van naasten om niet te weten.** Deze situatie vergroot de ethische uitdagingen en de noodzaak van een adequate bescherming van de privacy. Hierbij wordt niet gesteld dat een persoon geen recht zou hebben om kennis te nemen van deze informatie over de eigen gezondheidstoestand, maar wel dat dit steeds dient te gebeuren binnen een passende omkadering en met de nodige zorgvuldigheid. Dit kan niet worden gegarandeerd wanneer de ruwe data automatisch ter beschikking van de patiënt worden gesteld (zie 4.4.1).

4.4.1 Betrouwbaarheid van de analyse van ruwe gegevens

Zoals aangegeven in hoofdstuk 2, voldoet de interpretatie van ruwe gegevens afkomstig van WGS en WES wanneer deze door het medisch korps in het kader van een klinische analyse wordt uitgevoerd, aan zeer hoge kwaliteitsnormen. Binnen dit klinische model besteedt een multidisciplinair, hooggekwalificeerd team aanzienlijke middelen aan de analyse van varianten, het raadplegen van databanken en het bespreken van de resultaten volgens vastgestelde richtlijnen. Deze normen worden voortdurend aangescherpt naarmate de medische kennis evolueert, wat een gestructureerd en veilig proces garandeert³⁵.

In de Belgische context worden genetische analyses die in een medische setting plaatsvinden uitgevoerd in klinisch-biologische laboratoria die onderworpen zijn aan strikte regelgevende vereisten, met name accreditatie volgens de ISO 15189-norm. Deze accreditatie waarborgt hoge standaarden op het vlak van analytische kwaliteit, validatie van procedures, competentie van het personeel en kwaliteitsborging, evenals een integratie van de analyses in een zorgtraject dat medische interpretatie en, in voorkomend geval, genetische counseling omvat. **Daar tegenover staat dat een interpretatie uitgevoerd door derden (commerciële bedrijven of anderen) geen garantie biedt dat aan deze eisen wordt voldaan. Dit kan leiden tot foutieve of onvolledige analyses, het ongevraagd ontdekken van verontrustende informatie (VUS) en een aanzienlijke mate van onzekerheid.** Wanneer deze derden niet medisch zijn opgeleid, staat de patiënt alleen tegenover een ware

³⁵ Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers KB, Chung WK, Gollob MH, et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2025;27(8):101454.

interpretatiekloof, die niet alleen technische moeilijkheden veroorzaakt, maar ook ethische risico's inhoudt, zoals analysefouten, angst en ongepaste medische beslissingen.

Het toevertrouwen van dit proces aan actoren zonder medische expertise kan worden beschouwd als het niet naleven van de vereiste van voorzichtigheid. Door deze overdracht dreigt een potentieel klinisch voordeel om te slaan in een bron van schade, wat haaks staat op het fundamentele principe van niet-schaden.

4.4.2 Begeleiding van de patiënt

Het traditionele model voor de communicatie van de resultaten van genetische tests is een zorgvuldig omkaderd proces, ontworpen om het begrip en het welzijn van de patiënt te waarborgen³⁶. Dit traject omvat een pre-testconsultatie met een arts of een genetisch consulent om de verwachtingen vast te leggen, de mogelijke resultaten te bespreken en geïnformeerde toestemming te verkrijgen. Na de test worden de resultaten geïnterpreteerd door een team van experts en wordt er een klinisch rapport opgesteld, waarin alleen de relevante conclusies worden benadrukt. Varianten waarvan de interpretatie onzeker is, worden niet vermeld wanneer ze nog niet als medisch relevant worden beschouwd of worden enkel gerapporteerd mits vergezeld van een passende waarschuwing omtrent de onzekerheid van hun interpretatie.

Dit rapport wordt vervolgens overhandigd tijdens een post-testadviesgesprek, waarin een professional de implicaties van de resultaten verduidelijkt, aandacht besteedt aan de psychologische impact en de volgende stappen voor medische opvolging of familiaal onderzoek voorstelt. **In dit model speelt de zorgverlener een essentiële rol als “bewaker” en tolk, die de ruwe gegevens filtert en omzet in klinisch bruikbare informatie (zie hoofdstuk 2). Op deze manier worden misinterpretaties door de patiënt vermeden of rechtgezet.**

De klinische waarde van genomische gegevens ligt dan ook niet uitsluitend in de sequentie zelf, maar evenzeer in de rigoureuze en contextuele interpretatie ervan (zie hoofdstuk 2). In het traditionele model wordt het genereren van deze gegevens gekoppeld aan een kwalitatieve interpretatiedienst, gevolgd door een adequate communicatie aan de patiënt van de voor zijn gezondheid relevante resultaten.

Dit essentiële begeleidingsproces is echter niet gegarandeerd wanneer de interpretatie van ruwe gegevens wordt toevertrouwd aan derden. Bovendien is er in dat geval geen enkele begeleiding voorzien voor genetische verwanten wanneer een verhoogd gezondheidsrisico wordt vastgesteld. Zo kan een patiënte die deze ruwe DNA-gegevens door een derde laat analyseren, bijvoorbeeld een BRCA1-mutatie ontdekken, wat wijst op een hoog risico op

³⁶ Nance MA. Genetic counseling and testing for Huntington's disease: A historical review. Am J Méd Genet Part B: Neuropsychiatr Genet. 2017;174(1):75-92.

kanker voor haar zussen en dochters, en zelfs nichten. Binnen een traditioneel medisch kader zou een dergelijke ontdekking aanleiding geven tot een zorgvuldig begeleid traject, met onder meer bevestiging via een gevalideerde test, consultatie met een geneticus, bespreking van opties voor screening of preventie, en psychologische ondersteuning.

In het kader van een niet-begeleide analyse echter is niets van dit alles gegarandeerd. In een dergelijke context is het redelijk om te verwachten dat de patiënt zich op een later tijdstip alsnog tot het zorgsysteem zal wenden voor verdere interpretatie en begeleiding. Dit roept in de eerste plaats vragen op het vlak van de volksgezondheid op, met name wat betreft de mogelijke toename van personen die zich met hun eigen gegevens aandienen bij het zorgsysteem en een verzoek om klinische verduidelijking formuleren.

4.4.3 Psychologische en sociale lasten

Het kennisnemen van gezondheidsgelateerde informatie — of het nu gaat om een somatische diagnose, een verhoogd risico of een predispositie — kan een aanzienlijke psychologische impact hebben. Het Comité benadrukt evenwel dat de mogelijkheid van psychische belasting op zich geen voldoende grond vormt om de toegang van de patiënt tot zijn gegevens te beperken. Zoals bij andere potentieel ernstige medische situaties bestaat de voornaamste uitdaging niet in het vermijden van elke vorm van angst die met kennis gepaard gaat, maar in het waarborgen dat de toegang tot informatie plaatsvindt onder omstandigheden die een adequaat begrip en een geïnformeerde beslissing mogelijk maken.

In de specifieke context van ruwe genetische gegevens hangen de geïdentificeerde psychologische en sociale risico's nauw samen met de wijze waarop de interpretatie en de communicatie plaatsvinden. Interpretaties buiten een gestructureerd medisch kader — met name wanneer zij afkomstig zijn van niet-gekwatificeerde derden of van hulpmiddelen waarvan de betrouwbaarheid niet kan worden geverifieerd — kunnen leiden tot foutieve, onvolledige of gedecontextualiseerde informatie (zoals niet-gevalideerde resultaten, varianten van onzekere betekenis of ongefundeerde extrapolaties). Dit kan aanleiding geven tot ongerechtvaardigde angst, ongepaste medische stappen of, omgekeerd, een vals gevoel van geruststelling. Het Comité is daarom van oordeel dat het voorkomen van psychologische schade niet primair ligt in het beperken van de toegang tot gegevens maar in een zorgvuldige omkadering van de interpretatiemodaliteiten en in duidelijke informatie over de grenzen en onzekerheden die inherent zijn aan ruwe gegevens.

Het Comité stelt eveneens vast dat genetische gegevens een familiaal karakter kunnen hebben en dat zij, na interpretatie, informatie aan het licht kunnen brengen die ook betrekking heeft op naasten. Deze situatie is niet eigen aan autonome toegang tot ruwe gegevens maar bestaat reeds in de klinische praktijk in het kader van gerichte genetische tests. In de praktijk berust de communicatie van resultaten aan familieleden doorgaans bij de patiënt zelf. De ethische uitdaging ligt dan ook voornamelijk in de kwaliteit van de informatie die aan de patiënt wordt verstrekt over de mogelijke implicaties van intrafamiliale

communicatie, alsook in de toegang tot middelen die toelaten deze communicatie op een doordachte en proportionele wijze aan te pakken.

Het Comité is derhalve van oordeel dat het aangewezen is, wanneer een patiënt toegang vraagt tot zijn ruwe gegevens, de voorafgaande informatie te versterken met betrekking tot: (i) het technische karakter van de bestanden en het onderscheid tussen “gegevens” en “informatie”; (ii) het risico op onzekere of klinisch niet-relevante resultaten; (iii) de mogelijke gevolgen van een niet-omkaderde interpretatie; en (iv) de praktische aandachtspunten bij communicatie binnen de familie. Dergelijke informatie kan op nuttige wijze worden ondersteund door pedagogisch materiaal (bijsluiter, brochure, digitale hulpmiddelen), met als doel misverstanden te vermijden en, in voorkomend geval, een terugkeer naar een klinisch kader voor validatie en begeleiding te bevorderen.

Tot slot herinnert het Comité eraan dat deze maatregelen niet tot doel hebben de toegang tot gegevens principieel te ontmoedigen, maar wel een verantwoordelijke toegang mogelijk te maken, evenredig met de specifieke risico's die samenhangen met de aard van ruwe gegevens en met de omstandigheden waaronder zij kunnen worden geïnterpreteerd en gebruikt.

4.4.4 Toegang tot gevoelige gegevens die het strikt medische kader overstijgen

De ruwe gegevens die door WGS of WES worden gegenereerd in het kader van de zorg voor een patiënt, zijn in de eerste plaats bedoeld om diens gezondheid te verbeteren. **Deze gegevens reiken echter veel verder dan strikt medische informatie: ze bevatten elementen over verwantschap en over fysieke, psychische en soms gedragskenmerken.**

Wanneer dergelijke gegevens door derden worden geïnterpreteerd, krijgt de patiënt toegang tot al deze informatie die het oorspronkelijke medische kader ruimschoots overstijgt en kan dit leiden tot een “recreatief” en niet-omkaderd gebruik. Dergelijke interpretaties kunnen belangrijke sociale gevolgen hebben, niet alleen voor de patiënt maar ook voor zijn omgeving (bijvoorbeeld bij de ontdekking van een onverwachte verwantschap of van een stigmatiserende genetische aanleg, zoals een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen, of van kenmerken die maatschappelijk negatief worden beoordeeld zoals markers die verband houden met het uiterlijk of gedragskenmerken en die vooroordelen kunnen voeden).

Deze situaties tonen aan dat interpretatie buiten het medische kader een zorginstrument kan veranderen in een bron van sociale en psychologische kwetsbaarheid.

4.4.5 Schending van de vertrouwelijkheid en commerciële exploitatie

Zoals eerder aangegeven, dienen ruwe genetische gegevens te worden beschouwd als persoonsgegevens van gevoelige aard in de zin van de AVG, waarbij de familiale dimensie ervan de noodzaak van een verhoogde bescherming nog versterkt.

Hoewel het patiëntendossier in principe een beveiligde omgeving biedt voor de bewaring van gevoelige gegevens, blijft er steeds een risico bestaan op onbevoegde toegang. **Daarnaast kan de patiënt er ook zelf voor kiezen deze gegevens vrijwillig met derden te delen, wat kan leiden tot een verlies aan controle over hun circulatie, hun latere gebruik en hun eventuele integratie in digitale toepassingen, onder meer voor commerciële doeleinden of voor het trainen van systemen voor kunstmatig intelligentie.**

Het Comité stelt vast dat de door vele burgers geuite bezorgdheden zowel betrekking hebben op het directe gebruik — dat nochtans formeel gereguleerd of zelfs verboden is, met name wat bepaalde actoren zoals die uit de verzekeringssector betreft — als op vormen van indirecte, diffuse of weinig transparante toegang tot genetische gegevens, in het bijzonder wanneer deze gegevens circuleren buiten een strikt gereguleerd medisch kader³⁷. Hoewel er een beschermend juridisch kader bestaat om het directe gebruik van deze gegevens te beperken, blijven er niettemin bezorgdheden bestaan over de effectiviteit van deze bescherming.

Het herinnert eraan dat het gebruik van voorspellende genetische informatie voor tarifierings- of onderschrijvingsdoeleinden aan specifieke beperkingen is onderworpen^{38&39}. Het bestaan van dergelijke beperkingen sluit evenwel niet uit dat verzekeringsbeslissingen in de praktijk ook beïnvloed kunnen worden door andere gezondheids- of medische contextuele elementen (zoals familiale antecedenten, klinische informatie, doodsoorzaken binnen de familie), die indirect op een verhoogd risico kunnen wijzen zonder strikt genomen genetische gegevens te vormen.

In deze context ligt het ethische risico niet uitsluitend in het mogelijke rechtstreekse gebruik van genetische gegevens door een verzekeraar. Het situeert zich ook in de perceptie van een gebrek aan zeggenschap en transparantie over de criteria die daadwerkelijk worden gehanteerd bij onderschrijving en tarificatie, evenals in de moeilijkheid voor de betrokkene om een indirect of oneigenlijk gebruik van informatie te detecteren. Deze situatie stelt niet alleen de patiënt, maar ook diens genetische verwanten — die niet hebben ingestemd met de

³⁷ Zoom 'Burgers en hun genoom': <https://media.kbs-frb.be/nl/media/7660/20190820ND.pdf>

³⁸ Raad van Europa, Aanbeveling CM/Rec(2016)8 van het Ministercomité aan de Lidstaten betreffende de behandeling van gezondheidsgegevens voor verzekeringsdoeleinden, inbegrepen de gegevens afkomstig van genetische tests, 26 oktober 2016.

³⁹ Raad van Europa, *Genetics – Predictivity, Genetic Testing and Insurance*, verwijzing naar het verbod op het gebruik van genetische tests voor verzekeringsdoeleinden. In het Belgisch recht bepaalt artikel 58, eerste lid, van de wet van 4 april 2014 betreffende de verzekeringen dat "De verzekeringnemer is verplicht bij het sluiten van de overeenkomst alle hem bekende omstandigheden nauwkeurig mee te delen die hij redelijkerwijs moet beschouwen als gegevens die van invloed kunnen zijn op de beoordeling van het risico door de verzekeraar. Hij moet de verzekeraar echter geen omstandigheden meedelen die deze laatste reeds kende of redelijkerwijs had moeten kennen. Genetische gegevens mogen niet worden meegedeeld." en artikel 61, derde lid "Het medisch onderzoek, noodzakelijk voor het sluiten en het uitvoeren van de overeenkomst, kan slechts steunen op de voorgeschiedenis van de huidige gezondheidstoestand van de kandidaat-verzekerde en niet op technieken van genetisch onderzoek die dienen om de toekomstige gezondheidstoestand te bepalen."

openbaarmaking of exploitatie van deze informatie — bloot aan risico's op schending van de persoonlijke levenssfeer en discriminatie.

4.5. Het belang van het bewaren van ruwe gegevens van genomische sequencing

Het bewaren van ruwe gegevens afkomstig van WES (Whole Exome Sequencing) of WGS (Whole Genome Sequencing) in het kader van een klinisch onderzoek in een speciaal beveiligde databank, biedt aanzienlijke voordelen voor zowel de patiënt als de samenleving. Deze praktijk past binnen een logica van gegevensduurzaamheid, kostenreductie en optimalisatie van medische en wetenschappelijke middelen.

4.5.1 Kostenreductie en klinische efficiëntie

Het bewaren van ruwe gegevens voorkomt dat dure sequencing herhaald moet worden telkens wanneer de patiënt met een nieuw gezondheidsprobleem wordt geconfronteerd.

- **Economisch voordeel:** volledige sequencing is duur en vereist aanzienlijke middelen⁴⁰. Herhaling ervan zou een belasting zijn voor het gezondheidssysteem.
- **Tijdbesparing:** het beschikken over de oorspronkelijke gegevens maakt een snelle heranalyse mogelijk op basis van nieuwe medische indicaties, zonder vertraging door een nieuwe afname en sequencing.
- **Milieu-impact:** naast de economische overwegingen kan het genereren, de bewaring en duplicatie van genetische gegevens in verschillende opslaginfrastructuren leiden tot een verhoogd gebruik van informatica- en energiebronnen, waardoor ook milieuproblemen aan de orde zijn.

4.5.2 Verbetering van de kwaliteit van de interpretatie

Ruwe gegevens vormen een waardevolle bron voor specialisten in verschillende domeinen (oncologie, cardiologie, zeldzame ziekten, enz.).

- **Gerichte expertise:** experts kunnen de gegevens opnieuw interpreteren in het licht van wetenschappelijke vooruitgang of nieuwe klinische aanbevelingen.
- **Evolutionaire waarde:** genetische kennis evolueert snel; varianten die vandaag als VUS (Variants of Unknown Significance) worden geclassificeerd, kunnen morgen dankzij heranalyse worden geherclassificeerd.

⁴⁰ In 2025 kost de opslag van één terabyte (= 1 000 gigabyte) 60 euro per jaar wanneer real-time toegang wordt gevraagd, en is deze tien keer goedkoper wanneer de gegevens op tapes worden opgeslagen. De opslag van ruwe WGS-gegevens (90 GB) zou dus een jaarlijkse kost van 5,4€ of 0,54€ vertegenwoordigen. De kostprijs van een WGS-analyse wordt geraamd tussen 600 en 1 200€; dit bedrag omvat evenwel noch de bloedafname noch de extractie van het DNA.

4.5.3 Bijdrage aan onderzoek en innovatie

Mits **geïnformeerde toestemming** van de patiënt kunnen deze gegevens onderzoeksdatabanken voeden. Dit bevordert:

- **de ontdekking van nieuwe biomerkers;**
- **de verbetering van algoritmen voor genomische interpretatie;**
- **de ontwikkeling van gepersonaliseerde therapieën.**

Deze bundeling van genetische gegevens draagt bij aan de precisiegeneeskunde en de vooruitgang van wetenschappelijke kennis, met inachtneming van ethische principes en de bescherming van persoonsgegevens.

4.6 Naar een kader voor verantwoorde gegevenstoegang

De toegang tot gegevens afkomstig van exoomsequencing (WES) of volledige genoomsequencing (WGS) roept specifieke ethische vragen op vanwege hun interpretatieve complexiteit en hun potentiële implicaties voor de betrokkene en diens naasten. Deze vraagstukken betreffen niet in de eerste plaats de toegang tot klinisch relevante resultaten, maar wel het risico dat ruwe genomische gegevens worden beschouwd als rechtstreeks communiceerbare informatie, los van een professioneel interpretatiekader.

Het Comité is van oordeel dat ruwe sequentiegegevens, met inbegrip van VCF-bestanden, niet kunnen worden gelijkgesteld met rechtstreeks communiceerbare klinische informatie.

Het VCF-bestand vormt weliswaar de technische basis voor de variantanalyse, maar bevat op zich geen klinische interpretatie^{41 42}. Het betreft afgeleide ruwe gegevens, waarvan de betekenis afhankelijk is van een later proces van analyse, selectie en contextualisering.

Bijgevolg kunnen deze gegevens slechts verstrekt worden binnen de context van een gestructureerde professionele begeleiding, die er precies op gericht is deze technische gegevens om te zetten in klinisch en ethisch relevante informatie⁴³.

Deze benadering beoogt niet de toegang van de patiënt tot informatie die hem betreft te beperken, maar benadrukt dat in het domein van de genomica informatie niet samenvalt met gegevens. Bij ontstentenis van professionele bemiddeling stelt de communicatie van ruwe gegevens patiënten bloot aan aanzienlijke risico's van misinterpretatie, psychosociale impact, onaangepaste beslissingen en indirecte aantastingen van de rechten van derden, in het bijzonder binnen de familie.

Het Comité stelt bovendien vast dat, de toegang tot commerciële diensten voor het verkrijgen van genetische gegevens en het gebruik van online analysetools, buiten het klinische kader,

⁴¹ Koboldt, 2020. *Best practices for variant calling in clinical sequencing*. Genome Medicine, 12:91.

⁴² Danecek et al., 2011 *The Variant Call Format and VCFtools*. Bioinformatics, 27(15):2156-2158.

⁴³ Schickhardt C., Fleischer H., Winkler E.C. (2020). *Do patients and research subjects have a right to receive their genomic raw data? An ethical and legal analysis*. BMC Medical Ethics, 21:7.

vandaag gemakkelijker is, soms tegen lage kostprijs. Deze realiteit vormt een belangrijk contextueel element. Zij doet evenwel geen afbreuk aan de noodzaak van een specifieke omkadering binnen de context van de zorg, gebaseerd op vereisten inzake kwaliteit, informatie, veiligheid en verantwoordelijkheid. Het doel van dit advies is niet om het klinische kader af te stemmen op heterogene commerciële praktijken, maar om een evenredig model voor te stellen dat een verantwoorde toegang tot gegevens binnen een zorgomgeving mogelijk maakt.

4.6.1. Beginselen voortvloeiend uit professionele en ethische kaders

De reflecties die door verschillende professionele, wetenschappelijke en institutionele organisaties worden gevoerd, convergeren naar een geheel van gemeenschappelijke beginselen die richtinggevend kunnen zijn voor de uitwerking van een ethisch kader voor de toegang tot genomische gegevens⁴⁴.

De onlosmakelijke samenhang tussen gegevens en hun interpretatie

De bestaande kaders benadrukken op consistente wijze dat gegevens afkomstig van WES of WGS, met inbegrip van VCF-bestanden, op zich geen klinische resultaten vormen. Zij vereisen een deskundige analyse, gebaseerd op de stand van de wetenschappelijke kennis, de klinische context en erkende validatieprocedures. De rechtstreekse communicatie van ruwe gegevens, zonder professionele interpretatie, wordt dan ook als ongeschikt beschouwd binnen een zorgcontext⁴⁵.

De centrale rol van professionele begeleiding

De interpretatie en de terugkoppeling van genomische resultaten behoren tot de verantwoordelijkheid van professionals die beschikken over specifieke competenties in de medische genetica en genetische counseling⁴⁶. Deze begeleiding heeft niet alleen tot doel de resultaten toe te lichten, maar ook hun beperkingen, onzekerheden en mogelijke implicaties te verduidelijken, met name op familiaal vlak. Zij vormt een essentiële voorwaarde voor het respecteren van de autonomie van de patiënt, opgevat als het vermogen om weloverwogen beslissingen te nemen.

Er dient evenwel te worden benadrukt dat deze begeleiding plaatsvindt binnen een institutionele context die op dit moment slechts gedeeltelijk is gestructureerd. Het Comité

⁴⁴ Horton R., Lucassen A. (2022) *Ethical considerations in research with genomic data*. Bioethics.

⁴⁵ Schickhardt C., Fleischer H., Winkler E.C. (2020). *Do patients and research subjects have a right to receive their genomic raw data? An ethical and legal analysis*. BMC Medical Ethics, 21:7

⁴⁶ <https://www.healthcareers.nhs.uk/explore-roles/healthcare-science/roles-healthcare-science/life-sciences/genomic-counselling>

wijst erop dat er in België nauwelijks genetische consulenten worden opgeleid en er momenteel geen specifieke wettelijke erkenning bestaat van de titel “genetisch consulent”.

Preventie van niet-omkaderde toepassingen en aandacht voor derden

Verschillende kaders^{47, 48, 49} waarschuwen voor het gebruik van ruwe genomische gegevens buiten een gestructureerde klinische omgeving, met name via interpretatietools van derden. Dergelijke praktijken kunnen leiden tot foutieve of misleidende conclusies, zonder mogelijkheid tot validatie of passende opvolging. Bovendien vereist de communicatie van genomische gegevens, gelet op hun intrinsiek familiale draagwijdte, een bijzondere voorzichtigheid, die juist wordt geboden door het medische kader van de genetische counseling. Een verantwoord ethisch kader moet immers rekening houden met het risico dat via deze gegevens indirect informatie wordt onthuld over naasten die niet hebben ingestemd met deze bekendmaking.

4.6.2 Een gelaagd toegangsmodel: balans tussen autonomie en veiligheid

Op basis van deze beginselen kan een model van gefaseerde toegang tot gegevens afkomstig van WES of WGS worden uitgewerkt, dat beoogt de soms concurrerende ethische vereisten van zelfbeschikking, weldoen en niet-schaden met elkaar te verzoenen. Een dergelijke benadering maakt het mogelijk om het begrip toestemming niet langer te benaderen als een eenmalige en punctuele handeling, maar als een evolutief proces dat afgestemd is op de aard van de betrokken informatie.

Niveau 1: Terugkoppeling van geïnterpreteerde klinische resultaten

Voor alle patiënten vormt de basis van de toegang tot gegevens de terugkoppeling van een klinisch verslag dat door gekwalificeerde professionals werd geïnterpreteerd. Dit verslag heeft betrekking op de resultaten die rechtstreeks verband houden met de klinische indicatie die aanleiding gaf tot het onderzoek en kadert binnen de standaardzorg. Het gaat gepaard met aangepaste informatie en dialoog, die een goed begrip mogelijk maken en de implicaties ervan contextualiseren, met name op familiaal vlak.

Niveau 2: Aanvullende informatie met erkende klinische relevantie

⁴⁷ <https://www.nhs.uk/tests-and-treatments/genetic-and-genomic-testing/>

⁴⁸ <https://www.nsgc.org/Advocacy/Position-Statements/Position-Statements/Post/raw-data-1>

⁴⁹ Thorogood A, Bobe J, Prainsack B, Middleton A, Scott E, Nelson S, Corpas M, Bonhomme N, Rodriguez LL, Murtagh M, Kleiderman E; Participant Values Task Team of the Global Alliance for Genomics and Health. APPLaUD: access for patients and participants to individual level uninterpreted genomic data. Hum Genomics. 2018 Feb 17;12(1):7. doi: 10.1186/s40246-018-0139-5. PMID: 29454384; PMCID: PMC5816450

Naast de primaire resultaten beschrijven bepaalde internationale kaders⁵⁰ de mogelijkheid om genetische informatie met een vastgestelde klinische bruikbaarheid mee te delen, mits wordt voldaan aan strikte voorwaarden inzake interpretatie, validatie en begeleiding. Dit proces dient rekening te houden met de **geïnformeerde toestemming** van de patiënt, waarin de plaats van incidentele bevindingen, de gehanteerde gerichte benadering en de mogelijke familiale gevolgen worden toegelicht. Sommige professionele referentiekaders, zoals die ontwikkeld door het American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), maken in dit verband gebruik van criteria zoals wetenschappelijke validiteit, klinische relevantie en het al dan niet actiegericht karakter (de zogenaamde “ACA-benadering”), evenals van regelmatig geüpdatete lijsten van mee te delen genetische varianten.

De voorliggende reflectie beoogt evenwel geen operationele aanbevelingen te formuleren met betrekking tot de specifieke modaliteiten van toestemming of terugkoppeling van deze informatie, aangezien dit klinische en organisatorische keuzes betreft die buiten het bestek van dit advies vallen.

Niveau 3: Toegang tot volledige genomische gegevens

De toegang tot volledige genomische gegevens, zoals de ruwe bestanden afkomstig van sequencing, vormt in beginsel een recht van de betrokkene krachtens de AVG. De uitoefening van dit recht roept evenwel specifieke ethische vragen op en kan slechts plaatsvinden na een uitdrukkelijk verzoek van de betrokkene en na afloop van een grondig informatieproces, dat moet verzekeren dat de risico's en de bijbehorende beperkingen worden begrepen. Deze vraagstukken betreffen onder meer de grote kans op het identificeren van talrijke varianten van onzekere betekenis, het risico op toevallige bevindingen zonder onmiddellijke klinische relevantie, de familiale implicaties van genetische informatie en de beperkingen van de bestaande juridische kaders inzake bescherming tegen bepaalde vormen van discriminatie.

In uitzonderlijke situaties, waarin de mededeling van de ruwe gegevens redelijkerwijs een ernstig en voorzienbaar risico inhoudt voor de rechten en belangen van derden bijvoorbeeld wegens bijzondere familiale implicaties of, in pediatrische context, wanneer het hoger belang van het kind in het gedrang kan komen), kan de toegang afhankelijk worden gesteld van een gespecialiseerde medische consultatie op basis van een evenredige en naar behoren gemotiveerde beoordeling. Deze mogelijkheid doet geen afbreuk aan het beginsel van het recht op toegang, maar heeft tot doel een verantwoorde uitoefening ervan te waarborgen, met inachtneming van de legitieme belangen.

⁵⁰ Green R.C. et al. (2013). *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing*. *Genetics in Medicine*, 15(7), 565–574.

5. Conclusies en Aanbevelingen

5.1. Ruwe gegevens niet systematisch opnemen in het patiëntendossier

Het Comité beveelt aan dat ruwe gegevens afkomstig van WGS/WES hetzij de primaire sequentiebestanden (FASTQ, BAM/CRAM hetzij de VCF-bestanden niet standaard worden opgenomen in het patiëntendossier. De gedeelde aard en de complexiteit van deze gegevens roepen immers belangrijke ethische en vertrouwelijkheidsvragen op. Deze aanbeveling is gebaseerd op het feit dat deze bestanden technische, niet-geïnterpreteerde gegevens vormen, waarvan de medische betekenis slechts kan worden vastgesteld na een proces van professionele analyse en contextualisering.

Enkel geïnterpreteerde en gevalideerde resultaten dienen in het patiëntendossier te worden opgenomen. Het Comité beveelt aan om de **ruwe gegevens** (WES/WGS) te bewaren in een **beveiligde databank** van het centrum met toegang volgens het **gelaagde toegangsmodel** (zie 4.6.2).

5.2. De patiënt informeren en begeleiden

Elke aanvraag tot toegang tot ruwe gegevens voortkomend uit een WES- of WGS-sequencing moet kaderen binnen een voorafgaand informatieproces, dat het mogelijk maakt de aanvraag te contextualiseren, de inzet ervan te verduidelijken en de implicaties ervan te beoordelen, met name wat betreft het begrip, de bescherming van derden en het welzijn van de patiënt. Deze aanvraag moet gepaard gaan met duidelijke informatie over de aard, de reikwijdte en de beperkingen van deze gegevens, evenals over de potentiële risico's (interpretatiefouten, psychologische impact, schending van de privacy van verwanten). Begeleiding door professionals met aantoonbare expertise in de medische genetica en in de interpretatie van genomische gegevens, zoals arts-genetici of andere zorgverleners die onder hun klinische verantwoordelijkheid handelen, wordt aanbevolen zowel vóór als na de overdracht van de gegevens. Dit moet een goed begrip en passende ondersteuning verzekeren en veronderstelt de invoering van een gelaagd toestemmingsproces. (zie hoofdstuk 5.7).

5.3. Rekening houden met de collectieve aard van genetische gegevens

Toestemming voor toegang tot of overdracht van ruwe gegevens moet rekening houden met de familiale dimensie en het gedeelde genetische patrimonium. De patiënt moet erop gewezen worden dat toegang tot zijn eigen gegevens informatie over zijn naasten kan onthullen, die niet noodzakelijk met deze bekendmaking hebben ingestemd. Daarom moet in het

toestemmingsproces **specifieke informatie over de familiale implicaties** worden opgenomen en moeten communicatieprotocollen worden voorzien wanneer ernstige en klinisch relevante risico's familieleden betreffen.

5.4. Rekening houden met de specificiteit van pediatrische situaties

Het Comité beveelt aan dat het beleid inzake de bewaring, de toegang tot en de overdracht van genetische gegevens expliciet rekening houdt met pediatrische situaties, waarin de wettelijke vertegenwoordigers rechten uitoefenen namens het kind. Wanneer het verzoek om toegang uitgaat van de wettelijke vertegenwoordigers van een minderjarige, met inbegrip van een latere uitdrukkelijke aanvraag die losstaat van de initiële toestemming voor de test, moet dit worden beoordeeld in het licht van het hoger belang van het kind. De toegang tot de ruwe gegevens kan worden beperkt of uitgesteld wanneer het beoogde gebruik kan leiden tot niet-klinisch geïndiceerde predictieve analyses, tot aantasting van het recht op een open toekomst⁵¹, of tot oneigenlijke toepassingen, zoals onderzoeken naar afstamming.

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de langetermijnbewaring van de gegevens, aan de toegangsmodaliteiten tijdens de minderjarigheid, en aan de vraag van informatieverstrekking en de geleidelijke autonomie van het kind naarmate diens oordeelsvermogen zich ontwikkelt.

5.5. Interpretatie door niet-gekwalificeerde derden beperken

Het Comité vestigt de aandacht op de specifieke risico's die verbonden zijn aan het gebruik van diensten voor de interpretatie van genetische gegevens aangeboden door derden die niet onderworpen zijn aan duidelijke vereisten inzake kwaliteit, professionele deskundigheid, wetenschappelijke validatie en medische begeleiding. Bij gebrek aan dergelijke waarborgen kan het gebruik van bepaalde niet-gereguleerde diensten (met name onlineplatformen of niet-medische AI-hulpmiddelen) de betrokken personen blootstellen aan interpretatiefouten, een gebrek aan passende begeleiding en mogelijke aantastingen van de vertrouwelijkheid.

Het Comité benadrukt evenwel dat de tussenkomst van derden op zich niet problematisch is. Bepaalde externe toepassingen - zoals de identificatie van profielen voor klinische proeven, onderzoeksprojecten of activiteiten op het vlak van de volksgezondheid - kunnen plaatsvinden binnen ethisch en juridisch omkaderde kaders. Evenzo bestaan er *bona fide* commerciële

⁵¹ Feinberg, Joel (1992). *"The Child's Right to an Open Future"* (1980), in *Freedom and Fulfillment: Philosophical Essays*. Princeton: Princeton University Press, pp. 76-97

dienstverleners die ernaar streven hoge standaarden inzake kwaliteit en betrouwbaarheid te respecteren.

De kern van de problematiek ligt derhalve niet in het commerciële of externe karakter van de actor, maar in het bestaan van voldoende waarborgen inzake wetenschappelijke kwaliteit, professionele verantwoordelijkheid, transparantie, gegevensbescherming en, in voorkomend geval, begeleiding van de betrokken personen.

5.6. Bewaring en beveiliging van ruwe gegevens omkaderen

Het Comité beveelt aan dat de ruwe gegevens worden bewaard in beveiligde databanken, onder de verantwoordelijkheid van de genetische centra, zodat een latere heranalyse door gekwalificeerde professionals mogelijk is, in het belang van de patiënt, diens genetische familie en de samenleving.

Het beheer van deze gegevens moet gebaseerd zijn op een beleid dat in overeenstemming is met de principes van de GA4GH en de WHO (transparantie, verantwoordelijkheid, kwaliteit en veiligheid), en omvat:

- gedifferentieerde toegangscontroles volgens de drie gedefinieerde toegangsniveaus;
- een systematische audit van de toegangen en exporten;
- aangepast beleid rond het bewaren van de ruwe data, met een regelmatige herevaluatie van de noodzaak om deze gegevens te bewaren;
- voorbereiding op het opnieuw contacteren van patiënten in geval van herclassificatie van bepaalde varianten.

In dit kader dient tevens aandacht te worden besteed aan het beperken van onnodige duplicatie van ruwe gegevens en het optimaliseren van de opslagomgevingen, om rekening te houden met de milieugevolgen van het beheer van genetische gegevens.

5.7. Het toestemmingsmodel aanpassen

Het Comité is van oordeel dat de toestemming voor de uitvoering van een genetische test en het uitoefenen van het recht op toegang tot de uit deze test voortvloeiende ruwe genetische gegevens twee onderscheiden procedures vormen. De oorspronkelijke toestemming betreft de uitvoering en de klinische interpretatie van de test, terwijl de toegang tot de ruwe gegevens slechts kan worden overwogen na een latere, uitdrukkelijke aanvraag van de betrokkene, overeenkomstig de AVG, en vergezeld gaat van passende informatie over de risico's, de beperkingen en de mogelijke familiale implicaties.

Het Comité acht het noodzakelijk de toestemmingsmodellen die van toepassing zijn op exoomsequencing (WES) en volledige genoomsequencing (WGS) aan te passen, zodat zij

rekening houden met zowel de complexiteit van de gegenereerde informatie als met de intrinsiek familiale reikwijdte van genomische gegevens. Een toestemmingsmodel dat wordt opgevat als een eenmalige, louter formele handeling en uitsluitend op het individu is gericht, volstaat in deze context niet.

De kern van de uitdaging ligt niet in het vermenigvuldigen van het aantal niveaus of categorieën van toestemming, maar in het waarborgen dat de toestemming berust op een **adequaat begrip van de aard van de uitgevoerde analyses, van de soorten resultaten die daaruit kunnen voortvloeien en van hun mogelijke implicaties**, zowel voor de betrokkene als voor diens naasten. In dat opzicht kan toestemming niet los worden gezien van een gestructureerde **professionele begeleiding**, die een essentiële voorwaarde vormt voor haar geldigheid.

Het Comité is van oordeel dat de toestemming betrekking moet hebben op een **proces van genomische zorgverlening**, en niet op een rechtstreekse toegang tot technische gegevens die op zichzelf geen autonome betekenis hebben. De patiënt stemt er aldus mee in dat de uit de sequencing voortvloeiende gegevens worden geanalyseerd, geïnterpreteerd en meegedeeld onder de verantwoordelijkheid van gekwalificeerde professionals, binnen een gestructureerd klinisch kader en volgens modaliteiten die in verhouding staan tot hun klinische relevantie. In dat perspectief dient de toestemming in elk geval betrekking te hebben op volgende elementen:

- het klinische doel van de analyse en de huidige beperkingen van de wetenschappelijke kennis ;
- de mogelijkheid van onzekere of moeilijk interpreteerbare resultaten ;
- het bestaan van resultaten met mogelijke familiale implicaties;
- de algemene beginselen die de communicatie van resultaten omkaderen, met inbegrip van de professionele verantwoordelijkheden inzake interpretatie en terugkoppeling.

De familiale dimensie van het genoom vereist bijzondere aandacht. Hoewel hiermee geenszins wordt beoogd een systeem van collectieve toestemming in te voeren of een verplichting te creëren om familieleden systematisch bij het besluitvormingsproces te betrekken, is het Comité van oordeel dat de toestemming uitdrukkelijk dient te erkennen dat bepaalde genetische informatie ook indirect betrekking kan hebben op familieleden.

Dit veronderstelt dat de patiënt adequaat wordt geïnformeerd over de uitdagingen van intrafamiliale communicatie en de daaruit voortvloeiende mogelijke ethische verantwoordelijkheden.

Het Comité benadrukt tot slot dat vragen over specifieke toestemmingsmodaliteiten voor bepaalde categorieën van resultaten, met name secundaire resultaten, behoren tot klinische, organisatorische en juridische keuzes die buiten het toepassingsgebied van dit advies vallen.

Een afzonderlijke ethische reflectie is aangewezen om deze nader te bepalen, zonder afbreuk te doen aan de hier geformuleerde algemene beginselen.

5.8. Erkenning en omkadering van genetische counseling

Het Comité is van oordeel dat een reflectie door de bevoegde autoriteiten over de erkenning en de omkadering van genetische counseling aangewezen is om de rechtszekerheid en de kwaliteit van de begeleiding van patiënten te versterken, in het licht van de ontwikkeling van hoog-doorvoersequencingtechnologieën.

5.9. Opleiding en bewustmaking bevorderen

Het Comité beveelt aan om zowel de opleiding van zorgprofessionals als de bewustmaking van het publiek rond de specifieke uitdagingen van ruwe genetische gegevens te versterken, met het oog op een verantwoord en ethisch gebruik van deze informatie. Daartoe wordt aanbevolen **opleidingsmodules** te ontwikkelen voor professionals over het **gelaagde model, de risicos verbonden aan de interpretatie** van ruwe gegevens en de **communicatieprotocollen**. Daarnaast dienen **educatieve hulpmiddelen** voor patiënten ter beschikking te worden gesteld, zoals brochures en digitale modules.

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissie “ruwe DNA gegevens”, samengesteld uit:

Covoorzitters	Coverslaggevers	Leden	Lid van het Bureau
Patrick Cras	Patrick Cras	Pascal Borry	
	Gilles Genicot	Patrick Cras	
	Tom Goffin	Franck Devaux	
		Gilles Genicot	
		Tom Goffin	
		Heidi Mertes	

Lid van het secretariaat

De werkzaamheden werden ondersteund door het secretariaat van het Comité, met de medewerking van Sophie Bertrand voor de voorbereiding van het document en van Bea Deseyn voor de vertaling

Gehoorde deskundigen

Geraadpleegde deskundigen

Dit advies kan worden geraadpleegd op
<https://www.belgiumnationalbioethicscommittee.be/nl>.

* * *

Opmerking over het gebruik van artificiële intelligentie bij de werkzaamheden van het Comité

In het kader van het opstellen van adviezen door het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek wordt artificiële intelligentie (AI) nooit gebruikt om ethische reflecties te voeren of te sturen, noch om de definitieve tekst van de uitgebrachte adviezen op te stellen. Deze reflecties zijn uitsluitend het resultaat van grondige besprekingen, hoorzittingen en beraadslagingen tussen de leden van het Comité, die plaatsvinden in beperkte commissies en tijdens plenaire vergaderingen. De ethische redenering, de onderliggende principes en de conclusies berusten volledig op menselijke expertise. Dit is de grondslag waarvan het Comité niet afwijkt.

In elk geval ligt de volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud van de adviezen, hun samenhang en hun ethische geldigheid bij de leden van het Comité, die als enigen bevoegd zijn om deze goed te keuren.

Bijlage 1: Toelichting betreffende de onafhankelijkheid van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek

- *Statuut en werkingsgebied van het Comité*

Het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (hierna: het Comité) is een **onafhankelijk, multidisciplinair en pluralistisch orgaan, samengesteld met eerbiediging van het taal- en genderevenwicht**. Het telt 35 effectieve leden met stemrecht, elk met een plaatsvervanger en 8 leden met raadgevende stem.

Het Comité verstrekt **niet-bindende adviezen** met als doel de overheden en de samenleving in haar geheel te informeren over de ethische vraagstukken en kwesties (met inbegrip van eventuele sociologische en/of juridische implicaties) die kunnen voortkomen uit:

- (i) onderzoek (met inbegrip van de eventuele toepassingen ervan) ongeacht of deze rechtstreeks betrekking hebben op de gezondheid of daarop een impact kunnen hebben;
- (ii) de geneeskunde, de zorg en de volksgezondheid, met inbegrip van de preventie en de aanpak van epidemieën;
- (iii) technologische, industriële of culturele ontwikkelingen die gevolgen kunnen hebben op het levende.

- *Pluralisme en onafhankelijkheid*

Overeenkomstig de verplichtingen inzake pluralisme en multidisciplinariteit die eigen zijn aan ethische comités, is binnen het Comité een diversiteit aan disciplines, expertises, meningen en overtuigingen aanwezig. **Elk lid, effectief of plaatsvervangend, met stemrecht of raadgevende stem, zetelt in het Comité in eigen naam en ten persoonlijke titel. Zij zijn dus nooit de vertegenwoordigers van het orgaan, de instelling of de functionele autoriteit die hen heeft voorgedragen.** Zij zijn vrij om de standpunten in te nemen die zij ethisch wenselijk achten en waarover zij naar eer en geweten beslissen in het kader van de beraadslagingen van het Comité

In tegenstelling tot andere deskundigenvergaderingen met een andere opdracht, **wordt van leden van ethische comités niet verwacht dat zij hun politieke of filosofische standpunten buiten beschouwing laten tijdens ethische discussies.** Dit geldt op voorwaarde dat deze standpunten worden uitgedrukt op een manier die de opdracht van het Comité en de andere leden van het Comité respecteert. Als zodanig worden deze

standpunten niet beschouwd als bronnen van belangenconflict, mits de volgende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen:

- bij de hernieuwing van het Comité wordt gewaakt over de evenwichtige vertegenwoordiging van de verschillende filosofische stromingen, naast een evenwichtige vertegenwoordiging van taal en gender.
 - bij de samenstelling van het Bureau wordt gewaakt over de evenwichtige vertegenwoordiging van de verschillende filosofische stromingen, naast een evenwichtige vertegenwoordiging van taal en gender.
 - bij de samenstelling van de beperkte commissies wordt gestreefd naar een evenwichtige vertegenwoordiging van de verschillende filosofische stromingen, naast een evenwichtige vertegenwoordiging van taal en gender
- *Belangen en onafhankelijkheid*

Alle leden zijn verplicht bij de aanvang van hun mandaat een belangenverklaring in te vullen en deze indien nodig te actualiseren.

De belangen die moeten worden aangegeven, zijn de *huidige (lopende)* belangen, de *vorige* (binnen de 4 jaar voorafgaand aan het huidige mandaat) en de *toekomstige of potentiële* (binnen de 4 jaar na het huidige mandaat). Het betreft financiële voordelen of voordelen in natura, ze zijn materieel of immaterieel.

Het Comité benadrukt dat een onderscheid moet worden gemaakt tussen de aanwezigheid van belangen, die eigen zijn aan ieders professionele en persoonlijke activiteit, en de **belangenconflicten** die moeten vermeden worden. Van de vele banden en belangen die elk lid in die context heeft, kunnen enkel die welke onder bepaalde omstandigheden de onafhankelijkheid en objectiviteit van het Comité bij de uitoefening van zijn opdracht kunnen aantasten, worden beschouwd als belangenconflicten die moeten worden geanalyseerd en vermeden.

Wanneer een beperkte commissie wordt samengesteld om een ethische vraag te behandelen, worden de belangenverklaringen van de potentiële leden dus opnieuw geëvalueerd in het licht van de draagwijdte van de voorliggende vraag. Wanneer een belang aanleiding kan geven tot een belangenconflict, met name wanneer deze de onafhankelijkheid van de ethische beraadslaging kan beïnvloeden, vindt hierover een grondige bespreking plaats en worden passende maatregelen genomen om de onafhankelijkheid van de beraadslagingen te waarborgen.

Het Comité herinnert er bovendien aan dat de adviezen die binnen een beperkte commissie worden voorbereid, vervolgens aan het voltallige Comité in plenaire zitting worden voorgelegd voor bespreking en goedkeuring.

Deze procedure vormt een bijkomende waarborg dat de in dit advies geformuleerde standpunten voortkomen uit een uitgebreide collectieve beraadslaging en dat de onafhankelijkheid van de door het Comité uitgebrachte adviezen wordt gewaarborgd.