

Advies

**Nieuwe toepassingen van
genetische kennis in de
gezondheidszorg:**

Welke kennis is nodig?

Advies
Nieuwe toepassingen van
genetische kennis in de
gezondheidszorg:
Welke kennis is nodig?



A D V I E S 3 5

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
mw.dr. E. Borst-Eilers
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Aan de minister van Onderwijs,
Cultuur en Wetenschappen
drs. L.M.L.H.A. Hermans
Postbus 25000
2700 LZ Zoetermeer

Onderwerp: Advies Nieuwe toepassingen van genetische kennis in de gezondheidszorg
welke kennis is nodig?
Ons kenmerk: HR/lb 02.41
Bijlage(n): 1
Datum: april 2002

Geachte mevrouw Borst, geachte heer Hermans,

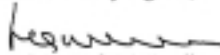
Eind april 2000 ontving de Raad voor Gezondheidsonderzoek van u een adviesaanvraag over public health en genomics. In verband met de breedte van het terrein waarover advies werd gevraagd heeft de Raad besloten het advies in verschillende delen uit te brengen. Voor u ligt het deel dat handelt over genomics.

In uw adviesaanvraag verzoekt u de advisering rondom genomics met name te richten op de klinische en maatschappelijke aspecten. De Raad heeft zich geconcentreerd op ontwikkelingen die naar verwachting op korte termijn (binnen vijf jaar) consequenties kunnen hebben voor de medische praktijk. Ter voorbereiding van het advies heeft de RGO in februari 2001 een commissie ingesteld bestaande uit raadsleden en externe deskundigen. Bij het opstellen van de aanbevelingen was de belangrijkste vraag welk onderzoek nodig is om de huidige genetische kennis en de beschikbare technieken efficiënt en verantwoord te kunnen toepassen in de medische praktijk. De Raad heeft de aandacht met name gericht op de aandachtsvelden diagnostiek, farmacotherapie en sommige erfelijke ziekten op volwassen leeftijd. Enkele aanbevelingen liggen op het raakvlak van genomics en public health.

De Raad heeft bij het opstellen van dit advies ondervonden hoe snel de ontwikkelingen in de genomics gaan. Werd in de loop van 2000 nog gedacht dat klinische toepassing van gentherapie niet op korte termijn gerealiseerd kon worden, inmiddels lijkt een bepaalde vorm van gentherapie al rijp voor klinisch onderzoek. Het is echter duidelijk dat veel van de verwachte toepassingen van genomics pas op langere termijn en na gedegen onderzoek gerealiseerd kunnen worden. De Raad heeft met genoegen geconstateerd dat het kabinet besloten heeft ruime financiële middelen voor het genomics-onderzoek ter beschikking te stellen, zoals vermeld in het Kabinetstandpunt Genomics. Uit inmiddels met het Regie-orgaan Genomics gevoerd overleg is gebleken dat de aanbevelingen van de RGO goed aansluiten bij het beleid dat het Regie-orgaan voorstaat.

Eén van de belangrijkste bevindingen van de RGO is dat Nederland in de getukkige positie verkeert te kunnen beschikken over unieke gegevensverzamelingen en collecties van lichaamsmateriaal (pathologisch anatomisch landelijk geautomatiseerd archief, biobanken) die onderzoek mogelijk maken waarvoor in andere landen (bijvoorbeeld Groot-Brittannië) een aparte biobank moet worden opgezet. Het is de Raad bekend dat er een spanningsveld bestaat tussen de wetgeving ter bescherming van de privacy en het gebruik van persoonsgegevens en lichaamsmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hij vraagt voor dit knelpunt in het bijzonder aandacht en hij pleit ervoor een aanvaardbaar evenwicht te vinden tussen enerzijds het belang van de gezondheidszorg door een optimaal gebruik van de beschikbare gegevensverzamelingen en anderzijds de grote waarde die in ons land wordt toegekend aan bescherming van de privacy.

Met vriendelijke groet,


prof. dr. H.G.M. Rooijmans
voorzitter RGO


drs. H.W. Benneker
algemeen secretaris RGO

i.a.a. de minister van Economische Zaken

INHOUD

Samenvatting	1
Summary	7
1 Inleiding	13
1.1 De adviesaanvraag	13
1.2 Werkwijze van de Raad	13
1.3 Opzet van dit advies	14
2 Omschrijving en afbakening van het werkkterrein	17
2.1 Omschrijving genomics	17
2.2 Indeling van genomics in aandachtsvelden	17
2.3 Geneesmiddelen	18
2.4 Diagnostische technieken op DNA-niveau	18
2.5 Farmacogenetica	19
2.6 Multifactoriële aandoeningen	19
2.7 Erfelijke ziekten op volwassen leeftijd	20
2.8 Klinische genetica	21
2.9 Genetische screening en public health/community genetics	21
2.10 Conclusie	24
3 Diagnostiek op DNA-niveau: medische microbiologie en pathologische anatomie	25
3.1 Inleiding	25
3.2 Huidige toepassingen en ontwikkelingen	25
3.2.1 DNA-microarray	28
3.3 Microbiële diagnostiek	29
3.3.1 Typering van micro-organismen	29
3.3.2 Diagnostiek van antibiotica-resistentie	31
3.3.3 Kwantitatieve PCR	33
3.3.4 Surveillance (epidemiologie)	33
3.3.5 Beschouwing microbiële diagnostiek	34
3.4 Diagnostiek in de pathologie	35
3.4.1 Tumorclassificatie	35
3.4.2 Evaluatie en aanpassing therapeutisch beleid	35
3.4.3 Beschouwing diagnostiek op DNA-niveau in de pathologie	37
3.5 Aanbevelingen	38

4	Farmacogenetica	41
4.1	Inleiding	41
4.2	Onderverdeling farmacogenetica	41
4.3	Farmacokinetiek	42
4.4	Farmacodynamiek	43
4.5	Ontwikkeling van geneesmiddelen	45
4.6	Verkenning van toepassing in de praktijk	46
4.6.1	Denkbeeldige toepassingen	47
4.6.2	Codeïne	47
4.6.3	Nortryptiline en andere geneesmiddelen van dit type	47
4.6.4	Isoniazide (INH)	48
4.6.5	Mercaptopurine en azathioprine	48
4.7	Maatschappelijke aspecten	49
4.8	Nieuwe mogelijkheden voor therapie en vaccinontwikkeling	50
5	Erfelijke ziekten op volwassen leeftijd	53
5.1	Genen als risicofactor: borstkanker als voorbeeld	53
5.2	Genetische screening	54
5.3	Criteria voor genetische screening	54
5.4	Dilemma's bij toepassing in de praktijk	57
5.5	Aanbevelingen voor onderzoek	73
6	Maatschappelijke aspecten van het genoomonderzoek	75
6.1	Genetische screening	75
6.2	Ongewenste bijeffecten van kennis over genetische constitutie	76
6.3	Privacybescherming en gebruik van gegevens voor onderzoek	77
6.4	Overzicht van de stand van zaken	78
6.4.1	Rapporten	78
6.4.2	VWS-nota 'Toepassing van genetica in de gezondheidszorg'	79
6.4.3	AWT- briefadvies 'Maatschappelijke aspecten van ontwikkelingen in de humane genetica'	79
6.4.4	NWO-Programma Maatschappelijke Component Genomics	80

7	Conclusies en aanbevelingen	83
7.1	Diagnostiek op het gebied van de microbiologie en de pathologie	83
7.2	Farmacogenetica	84
7.3	Ontwikkeling van geneesmiddelen en nieuwe interventies	85
7.4	Multifactoriële aandoeningen	86
7.5	Erfelijke ziekten op volwassen leeftijd	86
7.6	Maatschappelijke aspecten	88
7.7	Gebruik van patiëntgegevens en lichaamsmateriaal	89

Referenties

Lijst van afkortingen

Bijlagen

- 1 Adviesaanvraag
- 2 Samenstelling Commissie
- 3 Samenstelling van de voorbereidende werkgroep
- 4 Schematische indeling Genomics
- 5 Geraadpleegde deskundigen
- 6 Initiatieven op het gebied van genomics en gezondheidsonderzoek in Nederland

SAMENVATTING

INLEIDING

Genomics beslaat binnen de geneeskunde een zeer breed terrein van onderzoek, variërend van het opsporen van genetisch bepaalde risicofactoren voor bepaalde aandoeningen tot het ontwikkelen van geneesmiddelen. De ministers van VWS en OCenW hebben de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) gevraagd welke kennisontwikkeling nodig is om de producten, hulpmiddelen en zorgpraktijken die voortkomen uit het genomics-onderzoek op een verantwoorde wijze maatschappelijk in te bedden. De RGO heeft zich gericht op aandachtsvelden waarbinnen het onderzoek op relatief korte termijn (in de komende vijf jaar) consequenties zou kunnen hebben voor de gezondheidszorg. Deze aandachtsvelden zijn *diagnostiek*, *farmacogenetica* en sommige *erfelijke ziekten op volwassen leeftijd*. Verder wijdt de Raad een korte beschouwing aan het onderwerp genetische screening. De centrale vraag was welk onderzoek nodig is om de huidige genetische kennis en beschikbare technieken efficiënt te kunnen toepassen in de medische praktijk. Op basis van gegevens uit de literatuur, gesprekken met deskundigen en de ontwikkelingen tijdens de voorbereiding van het advies zijn aanbevelingen voor onderzoek geformuleerd.

DIAGNOSTIEK OP DNA-NIVEAU: MEDISCHE MICROBIOLOGIE EN PATHOLOGIE

Het onderdeel diagnostiek is toegespitst op de medische microbiologie en de pathologie, terreinen waarin diagnostiek op DNA-niveau al klinische toepassingen kent. Van de vele DNA-technieken die worden gebruikt lijkt de microarray de grootste invloed te krijgen. DNA-microarrays zijn nog te kostbaar om ingezet te worden in routine-diagnostiek, maar zijn onontbeerlijk geworden in genomics. Om de grote aantallen gegevens uit microarrays te kunnen verwerken is stimulering van de bioinformatica essentieel.

DNA-technieken kunnen worden ingezet in de (medische) microbiologie voor zeer verschillende doeleinden: typering van moeilijk kweekbare micro-organismen, diagnostiek van antibioticaresistentie, kwantificering van het aantal micro-organismen (om het verloop van een infectie en het succes van een therapie te kunnen volgen) en surveillance (o.a. om inzicht te verkrijgen in besmettingen, besmettingsroutes en resistentiepatronen). In de pathologie

liggen de toepassingen vooral op het terrein van de oncologie (tumorclassificatie en bepaling van prognose).

Conventionele diagnostische technieken ontwikkelen zich eveneens. De Raad acht het daarom noodzakelijk vergelijkend onderzoek te doen naar DNA-technieken en conventionele technieken. Daarbij moet niet alleen gelet worden op specificiteit, sensitiviteit, snelheid en kosten van de bepaling, maar met name ook op de impact op public health, patiëntveiligheid en kwaliteit van zorg. Dit geldt voor de toepassing van DNA-technieken in zowel de pathologie als de medische microbiologie. Ofschoon de nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek met behulp van DNA-bepalingen legio zijn, beveelt de Raad aan het onderzoek in eerste instantie te richten op bepalingen waarvan de uitkomst praktische consequenties zal hebben, zoals bijvoorbeeld het vaststellen van een prognose of het instellen van een bepaalde behandeling.

FARMACOGENETICA

Onder de noemer farmacogenetica wordt aandacht besteed aan onderzoek naar geneesmiddelenmetabolisme, ongevoeligheid of overgevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen en de ontwikkeling van geneesmiddelen. Men verwacht dat de resultaten van onderzoek op het gebied van geneesmiddelenmetabolisme het dichtst bij toepassing in de praktijk liggen. Dit zou betrouwbare voorspellingen over de optimale dosering voor het individu mogelijk moeten maken. Om dosisaanpassing op grond van genotypering in de praktijk te realiseren is onderzoek nodig bij grotere groepen patiënten dan tot nu toe het geval is. Ook is meer onderzoek nodig om bij individuele patiënten een voorspelling te kunnen doen over het metabolisme van bepaalde geneesmiddelen op grond van hun genotype. Daarbij zal tevens de kosten-effectiviteit van genotypering t.b.v. dosisaanpassing beoordeeld moeten worden.

Het voorspellen van ongevoeligheid of overgevoeligheid voor bepaalde farmaca is een toepassing die waarschijnlijk nog ver van de praktijk ligt. Toch zou het nuttig zijn als men door een eenvoudige bepaling responders van non-responders kon onderscheiden, in het bijzonder bij kostbare geneesmiddelen met een aanzienlijk percentage non-responders. Ook de verschillen in effect van bepaalde geneesmiddelen bij diverse etnische groepen dienen onderzocht te worden. De Raad beveelt aan het onderzoek in deze richting toe te spitsen op polymorfismen die voor de praktijk interessant zijn.

Voor de ontwikkeling van geneesmiddelen op basis van genomics is de bioinformatica essentieel gebleken. De RGO verwacht dat de reeds ingezette intensivering van het genomonderzoek (met inbegrip van het eiwitonderzoek)

voldoende impuls zal geven om ook in de toekomst nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te identificeren.

De Raad signaleert een snelle ontwikkeling in nieuwe mogelijkheden voor therapie. De klinische toepassing van gentherapie met non-virale vectoren lijkt binnen afzienbare tijd mogelijk te worden. Klinisch onderzoek is nodig om de waarde van gentherapie in de praktijk te bepalen. De Raad beveelt aan (financiële) ruimte te scheppen voor onderzoek dat nodig is om de gentherapie uit het laboratorium naar de klinische situatie over te brengen. Tevens dient het aantrekkelijk te worden voor bedrijven om in deze ontwikkeling te investeren. Dit onderzoek zou gefinancierd kunnen worden uit het fundamenteel-strategische Innovatiegericht Onderzoeksprogramma (IOP) Genomics of het ICES-KIS programma, maar ook financiering door middel van een nieuw (deel)programma bij ZonMw behoort tot de mogelijkheden.

Naar verwachting zal het genoomonderzoek ook tot innovatie in de ontwikkeling van vaccins leiden. De RGO meent dat onderzoek in deze richting ondersteuning verdient, mogelijk vanuit het Regie-orgaan Genomics, binnen het onderzoeksthema Infectieziekten.

ERFELIJKE ZIEKTEN OP VOLWASSEN LEEFTIJD

Met “erfelijke ziekten op volwassen leeftijd” richt de RGO zich op aandoeningen met een bekende erfelijke (monogenetische) component waarbij preventieve en/of therapeutische interventies mogelijk zijn. Aandoeningen waarbij zwakke associaties met genen zijn en waarbij omgevingsinvloeden een grote rol spelen, hebben in dit advies niet expliciet aandacht gekregen. De Raad heeft zich voorgenomen een afzonderlijk advies over multifactoriële aandoeningen en gen-omgevingsinteracties uit te brengen.

Vier casusbeschrijvingen (primaire hemochromatose, familiale hypercholesterolemie, familiale mediterrane koorts en Factor V Leiden) illustreren het belang van kennis over de relatie tussen fenotype en genotype van bepaalde chronische aandoeningen. Die kennis is essentieel om verantwoorde beslissingen te kunnen nemen over interventies op populatieniveau, zoals screening. Voor géén van de beschreven voorbeelden lijkt een landelijke screening bij gezonde personen aangewezen; voor het opsporen van zieken en hun familieleden is ofwel duidelijk dat het niet zinvol is, ofwel duidelijk dat nog meer kennis vereist is alvorens hierover een beslissing te nemen.

Een algemene aanbeveling is dat het onderzoek zich in eerste instantie moet toespitsen op een grondige beschrijving van de relatie tussen fenotype en genotype bij chronische aandoeningen die zich lenen voor preventieve of therapeutische maatregelen. Behalve de relatie tussen genotype en fenotype

illustreer de casusbeschrijvingen elk weer een ander aspect van de toepassing van genetische kennis, de bijkomende problemen en het onderzoek dat kan bijdragen aan een oplossing van die problemen.

MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN VAN HET GENOOMONDERZOEK.

Naar aanleiding van het voorbeeld van de familiale mediterrane koorts beveelt de Raad aan bij het genoomonderzoek voldoende aandacht te schenken aan de verschillende etnische groepen in de Nederlandse bevolking. Daarbij dient men rekening te houden met culturele aspecten die relevant zijn voor de genetica, zoals consanguiniteit (huwelijk tussen neef en nicht) in bepaalde bevolkingsgroepen.

Een voortvloeisel van het grootschalig genoomonderzoek is de mogelijkheid tot screening op genetische predispositie voor bepaalde aandoeningen. De RGO concludeert dat er behoefte bestaat aan onderzoek naar de mogelijkheden tot uitvoering van genetische screening. Onderzoek is nodig naar de maatschappelijke acceptatie van de selectie van beperkte doelgroepen voor genetische screening. Ook vragen rond meer of minder directieve benaderingen van screening verdienen nader onderzoek. Dit past goed in het Programma van NWO Maatschappelijke Component Genomics. Bij de programmering van onderzoek naar bovengenoemde vraagstellingen dient in elk geval de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijke en/of aangeboren aandoeningen) betrokken te worden.

De Raad onderkent dat kennis over iemands genetische constitutie ongewenste bijeffecten kan hebben, voortvloeiend uit het besef dat bijvoorbeeld het risico op een ernstige aandoening verhoogd is. Het is nodig onderzoek te doen naar de psychologische gevolgen van kennis over verhoogde risico's. Kennis hierover kan tevens een ongunstige invloed hebben op verzekeraarbaarheid of toegang tot werk. De Raad vindt dat regelgeving (zo nodig in Europees verband) die ongunstige invloed moet tegengaan. In het kader van het Programma Evaluatie Regelgeving Gezondheidszorg van ZonMw wordt bezien in hoeverre de huidige regelgeving voldoet. Het ZonMw-deelprogramma "Toepassing genetica in de gezondheidszorg; juridische aspecten" verdient voortzetting. Gezien de snelle ontwikkelingen op het gebied van genomics dient de evaluatie van de wetgeving op gezette tijden herhaald te worden.

Nederland beschikt over unieke mogelijkheden voor onderzoek naar de relatie tussen genotype en fenotype die elders (nog) niet beschikbaar zijn, dankzij

gegevensverzamelingen als het landelijke pathologisch-anatomische archief (PALGA) en diverse biobanken. De Raad vindt dan ook dat gezocht moet worden naar mogelijkheden om het in Nederland verzamelde materiaal te gebruiken voor onderzoek dat uiteindelijk de gezondheidszorg ten goede zal komen. De Raad constateert dat er een spanningsveld is tussen de wetgeving (waaronder WGBO en WBP) en het gebruik voor onderzoek van persoonsgegevens zowel als lichaamsmateriaal. Voorop staat dat een hoge mate van privacybescherming nodig is. Een goede afweging is nodig tussen het zelfbeschikkingsrecht en het maatschappelijk belang van wetenschappelijk onderzoek. Het gesignaleerde knelpunt verdient aandacht in de nationale strategie die door het Regie-orgaan Genomics wordt opgesteld. Aan een oplossing kan bijgedragen worden door voortzetting van het bovengenoemde Programma Evaluatie Regelgeving Gezondheidszorg van ZonMw. Een dergelijk (deel)programma dient een antwoord te geven op de vraag hoe men binnen de Europese regelgeving een optimaal en maatschappelijk verantwoord gebruik van patiëntgegevens en lichaamsmateriaal mogelijk kan maken.

SUMMARY

INTRODUCTION

Genomics occupies a very wide research territory within medical science that ranges from the detection of genetically determined risk factors for certain disorders to the development of medicines. The ministers of Health, Welfare and Sport (VWS), and Education, Culture and Science (OCenW) have asked the Advisory Council on Health Research (RGO) which developments in knowledge are needed to socially integrate, in a responsible way, those products, remedies and care practices that come out of genomics research. The RGO has given special attention to areas where research could have relatively short term (in the coming 5 years) consequences for medical care. These areas are *diagnostics*, *pharmacogenetics* and some *genetic diseases of adulthood*. The Council also focussed on a short survey on the subject of genetic screening. The central question was which research is needed so that current genetic knowledge and available techniques can be efficiently adopted into medical practice. Recommendations for research were formulated on the basis of data from the literature, conversations with experts and developments occurring during the preparation of the advice.

DIAGNOSTICS AT THE DNA-LEVEL: MEDICAL MICROBIOLOGY AND PATHOLOGY

As far as diagnostics are concerned, the advice is restricted to the specialisations of medical microbiology and pathology, fields in which diagnostics at the DNA-level have already found clinical applications. Among the many DNA-techniques being used, the microarray appears to have achieved the greatest influence. DNA-microarrays are still too expensive to be used in routine diagnostics, but they have become indispensable in genomics. Stimulation of bio-informatics is vital for the processing of the huge amount of data generated by microarrays.

DNA-techniques in (medical) microbiology can be employed for various purposes: characterization of difficult-to-grow micro-organisms, diagnosis of antibiotic resistance, quantification of the number of micro-organisms (in order to follow the clinical course of an infection and the success of a therapy) and surveillance (in order to, among other things, obtain an insight into infections, infection routes and resistance patterns). Applications in pathology are mainly in the area of oncology (tumour classification and assessment of prognoses).

Conventional diagnostic techniques are developing at an equal pace. The Council holds that it is therefore necessary for comparative research to be conducted regarding DNA- and conventional techniques. This research needs to focus, in particular, upon the impact on public health, patient safety and the quality of care, and not only upon specificity, sensitivity, speed and the costs of these assays. This applies to the use of DNA-techniques in pathology as well as in medical microbiology. Even though there are countless new possibilities for diagnosis with the help of DNA-assays, the Council recommends that research first be aimed at assays where the outcome will have practical consequences, such as with, for example, the determination of a prognosis or the choice of a certain treatment.

PHARMACOGENETICS

Under the rubric of pharmacogenetics, attention is focussed upon research into the metabolism of medicines, insensitivity or over-sensitivity for certain medicines and the development of medicines. It is expected that the results of research in the area of the metabolism of medicines will come the closest to application in clinical practice. This should make it possible to provide reliable predictions of optimal individual dosing. Research with larger groups of patients than have been used so far will be required before adjustments of dose in general practice can be made upon the basis of genotyping. More research is also needed in order to make predictions, based on genotype, for individual patients' metabolism of certain medicines. There must also be an assessment of the cost-effectiveness of genotyping for dose-adjustment.

The prediction of insensitivity or over-sensitivity to certain medications is probably far from practical application. Nonetheless, it would be useful if people had a simple assay to distinguish responders from non-responders, especially in the case of an expensive medicine with a substantial percentage of non-responders. It would also be worthwhile to investigate the differences in the effect of certain medicines in various ethnic groups. The Council recommends that this line of research concentrates upon polymorphisms that are of interest to regular practice.

Bio-informatics appears to be essential to the development of medicine on the basis of genomics. The RGO expects that the already-existing intensification of genome research (including proteomics) will be adequate to provide the stimulation needed, now and in the future, to identify new points of treatment application.

The Council calls attention to the rapid development of new possibilities for treatment. The clinical application of gene therapies with non-viral vectors

appears to be possible within the observable future. Clinical research is needed to determine the value of gene therapy in practice. The Council recommends the creation of sufficient (financial) opportunities for research that is necessary to bring gene therapy out of the laboratory and into the clinical situation. Investment into these developments by companies should, likewise, be made more attractive. This research could be funded out of the fundamentally strategic Innovation-Oriented Genomics Research Programme (IOP Genomics) or the ICES-KIS program. There is, though, also a possibility of financing via a new (sub)programme with the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw).

It is expected that genome research will also lead to innovations in the development of vaccines. The RGO holds that research in this direction deserves support, possibly from the National Steering Committee for Genomics, within the research theme of Infectious Diseases.

GENETIC DISEASES OF ADULTHOOD

With the phrase "genetic diseases of adulthood", the RGO points to disorders with a known genetic (monogenetic) component where there are possible preventive and/or therapeutic interventions. Disorders in which there are weak associations with genes and where environmental factors play a great role have not received explicit attention in this advice. The Council intends to provide separate advice about multifactorial disorders and gene-environment interactions.

Four examples of genetic diseases of adulthood (hemochromatosis, familial hypercholesterolaemia, familial Mediterranean fever and Factor V Leiden) illustrate the importance of knowledge about the relation between phenotype and genotype in certain chronic disorders. This knowledge is essential for making responsible decisions about interventions, such as screening, at the population level. A nationwide screening of healthy persons is not appropriate for any of the above-mentioned examples. It is either clear that it is not useful for the detection of the sick person and their family members, or it is clear that more knowledge is needed before a decision about this can be made.

A general recommendation is that research should, initially, concentrate upon a solid description of the relationship between phenotype and genotype in chronic disorders that lend themselves to preventive or therapeutic guidelines. Along with the relationship between phenotype and genotype, the causal relationships each also illustrate another aspect of the application of genetic knowledge: incidental problems and the research that can contribute to the solution of these problems.

SOCIAL ASPECTS OF GENOME RESEARCH

Using the example of familial Mediterranean fever, the Council recommends that genomic research provide adequate attention to the Dutch population's various ethnic groups. Consideration should be given to cultural aspects that are relevant to genetics, such as consanguinity (marriage between cousins) in certain population subgroups.

A corollary of large-scale genome research is the possibility of screening for genetic predispositions towards certain disorders. The RGO concluded that there is a need for research into the possibilities for the realisation of genetic screening. Research is needed regarding the social acceptability of selecting limited target groups for genetic screening. Questions about whether there should be more or less directive approaches to screening also deserve further research.

This fits well into the Programme for the Social Component of Genomics of the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO). In any case, the programming of research into the above-named questions should involve the Association of Co-operating Organizations for Patients and Parents who are involved with hereditary or congenital disorders (VSOP).

The Council recognizes that knowledge about an individual's genetic make-up can have undesirable side effects, arising from the awareness that, for example, the risk of a serious disorder is increased. Research into the psychological consequences of knowledge of this increased risk is necessary. This sort of knowledge can also have an unfavourable impact upon insurability or access to work. The Council finds that instructions (at the European context, if necessary) should be issued to resist these unfavourable influences. The adequacy of the current instructions can be seen within the context of ZonMw's Programme Evaluation of Health Care Acts. The ZonMw sub-programme "Using genetics in health care: juridical aspects" deserves continuation. Given the rapid developments in the area of genomics, legislation should be reviewed at regular intervals.

Thanks to data banks (such as the national pathologic-anatomic archive [PALGA] and various biobanks), unique opportunities are available in The Netherlands (which are not available elsewhere) for the study the relationship between genotype and phenotype. The Council also finds that a search must be made for possibilities for the Netherlands' data to be used for research that will, in the end, have a positive effect upon health care. The Council has observed an area of tension between legislation (including the Medical Treatment

Contracts Act [WGBO] and Personal Data Protection Act [WBP]) and the use of personal data and bodily material for research. The need for a high degree of privacy protection is first on the list. A good balance is needed between self-determination and the social interest in scientific investigations. The observed bottleneck deserves attention in the national strategy put forward by the National Steering Committee for Genomics. One solution could be contributed by the continuation of the above-named ZonMw's Programme Evaluation of Health Care Acts. Such a program should provide an answer to the question of how people can make possible, within the context of European legislation, a socially responsible use of patient data and bodily material.

1 INLEIDING

Het onderwerp genomics mag zich al enige jaren in een grote belangstelling verheugen, getuige de vele publicaties op dit gebied. Die belangstelling betreft niet alleen de wetenschappelijke ontwikkelingen, maar ook de maatschappelijke consequenties daarvan. Een aantal publicaties voorspelt op grond van de snelle ontwikkelingen in de kennis over het genoom grote gevolgen voor de medische praktijk. Veel hiervan is nog speculatie en zal pas op de lange termijn die praktijk beïnvloeden (Holzman, 2000). Een deel van het onderzoek is echter zo ver gevorderd dat binnen afzienbare termijn (ca. vijf jaar) toepassingen in de medische praktijk te verwachten zijn. De vraag is of voldoende kennis aanwezig is om deze verwachtingen daadwerkelijk te realiseren, dan wel welke kennis nodig is om deze toepassingen verantwoord mogelijk te maken. Tegen deze achtergrond moet de adviesaanvraag worden gezien die de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) voorjaar 2000 ontving.

1.1 DE ADVIESAANVRAAG

De ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCenW) hebben op 28 april 2000 aan de RGO advies gevraagd over de wijze waarop het onderzoek op het gebied van genomics binnen de Nederlandse kennisinfrastructuur het best gestalte kan krijgen (bijlage 1). Het gaat hierbij nadrukkelijk om de kennisontwikkeling die nodig is om de producten, hulpmiddelen en zorgpraktijken die voortkomen uit genomics op een verantwoorde wijze maatschappelijk in te bedden. Dit advies richt zich, conform de aanvraag, met name op de klinische en maatschappelijke aspecten.

1.2 WERKWIJZE VAN DE RAAD

In de adviesaanvraag is sprake van twee brede terreinen van onderzoek: genomics en public health. In verband met de breedte van de adviesaanvraag heeft de RGO in mei 2000 twee werkgroepen ingesteld om de terreinen van genomics en public health te verkennen en aan te geven op welke aspecten het advies zich in het bijzonder dient richten (voor de samenstelling van de werkgroep genomics zie bijlage 3). In hun rapportage aan de Raad hebben de werkgroepen een aantal onderwerpen genoemd die voor advisering in aanmerking komen. Een vraag daarbij was welk (deel)advies aandacht zou moeten schenken aan de public health-aspecten van genomics. Uit de

rapportage bleek dat een advies over het genoomonderzoek dat relevant is voor de public health, het best zou passen in het advies over genomics. Daarmee sluit de Raad overigens niet uit dat genomics ook aan de orde komt in de adviezen over public health-onderwerpen die nog op stapel staan.

De werkgroep genomics heeft zes aandachtsvelden onderscheiden, die gezamenlijk het belangrijkste deel van het onderzoek en de activiteiten op het gebied van (humane) genomics omvatten. Per aandachtsveld is gekeken naar consequenties voor de medische praktijk en public health, naar ethische en juridische vraagstukken, en naar de onderzoeksinfrastructuur. De Raad heeft vervolgens het advies van de werkgroep overgenomen om prioriteit te geven aan die aandachtsvelden waar praktische toepassingen van het onderzoek binnen korte termijn (vijf jaar) consequenties zullen hebben voor de medische praktijk. Ter voorbereiding van het advies heeft de RGO op 20 februari 2001 een Commissie Toepassing Genetische Kennis in de Gezondheidszorg ingesteld onder voorzitterschap van het Raadslid prof. dr. S.W.J. Lamberts (bijlage 2). Op geleide van de rapportage van de RGO-werkgroep genomics heeft deze commissie haar werkterrein beperkt tot de onderwerpen diagnostiek op het gebied van de microbiologie en de pathologie (in het vervolg kortweg aangeduid als “diagnostiek”), farmacogenetica, en erfelijke ziekten op volwassen leeftijd (voor de afbakening zie hoofdstuk 2). Voor elk van deze onderwerpen heeft de commissie een andere aanpak gevolgd.

Over de toepassing van genomics in de diagnostiek zijn deskundigen uit verschillende disciplines gevraagd hun visie te geven en een vergelijking te maken tussen conventionele en moleculair-biologische technieken (voor de geraadpleegde deskundigen, zie bijlage 5). Voor een oordeel over de farmacogenetica heeft de commissie zich met name gebaseerd op literatuuronderzoek en recent verschenen rapporten.

Van de erfelijke ziekten die zich op volwassen leeftijd manifesteren zijn vijf voorbeelden gekozen, die elk een andere problematiek en andere consequenties van de toepassing van het genoomonderzoek illustreren. Deze voorbeelden zijn uitgewerkt aan de hand van literatuuronderzoek.

Op basis van de informatie over deze drie onderwerpen zijn aanbevelingen voor toepassingsgericht onderzoek geformuleerd, met speciale aandacht voor de maatschappelijke aspecten.

1.3 OPZET VAN DIT ADVIES

De aandachtsvelden die de RGO-werkgroep heeft onderscheiden binnen het brede terrein van genomics worden besproken in hoofdstuk 2. Dit hoofdstuk gaat tevens in op de afbakening van het werkterrein voor dit advies.

De aandachtsvelden die prioriteit hebben gekregen, nl. diagnostiek, farmacotherapie en erfelijke ziekten op volwassen leeftijd, worden behandeld in de hoofdstukken 3 tot en met 5. Kennis uit het genomonderzoek levert nieuwe mogelijkheden op voor diagnostiek, therapie en preventie, met op korte termijn consequenties voor de medische praktijk. De centrale vraag in dit advies betreft niet alleen welke consequenties dat zijn, maar vooral ook welk onderzoek nodig is om de huidige genetische kennis en beschikbare technieken efficiënt en verantwoord te kunnen toepassen in de medische praktijk.

De verwachtingen over nieuwe mogelijkheden voor therapie of preventie hebben geleid tot zorgen over ethische vraagstukken, juridische consequenties en psychosociale gevolgen. In de hoofdstukken 3 tot en met 5 krijgen deze maatschappelijke aspecten aandacht. De visie van de Raad op het onderzoek naar de maatschappelijke aspecten van genomics, zoals die naar voren komt in deze drie hoofdstukken, is samengevat in hoofdstuk 6. Die visie wordt daar geplaatst in het historisch perspectief van de vele initiatieven die in Nederland al ontplooid zijn op dit gebied. Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van die initiatieven. In hoofdstuk 7 worden ten slotte conclusies gepresenteerd en aanbevelingen gedaan voor onderzoek alsmede voor enige infrastructurele en organisatorische randvoorwaarden. De nadruk ligt daarbij op aanbevelingen voor onderzoek op de korte termijn.

2 OMSCHRIJVING EN AFBAKENING VAN HET WERKTERREIN

2.1 OMSCHRIJVING GENOMICS

Genomics, gericht op onderzoek naar het genoom van mensen, dieren, planten en micro-organismen en alle toepassingen die hieruit voortkomen, is een breed terrein met vele aspecten. In de algemeen gehanteerde definitie van genomics gaat het om grootschalige sequentieanalyse en DNA-onderzoek¹. Ofschoon men volgens die definitie kan betogen dat het onderzoek naar monogenetische aandoeningen buiten genomics valt, wil de Raad ook dit onderzoek bij zijn advies betrekken.

2.2 INDELING VAN GENOMICS IN AANDACHTSVELDEN

De RGO heeft de rapportage van zijn werkgroep genomics gebruikt als leidraad voor de afbakening van de onderwerpen in dit advies. De werkgroep heeft een indeling gemaakt in de aandachtsvelden Geneesmiddelen, Diagnostiek, Farmacogenetica, Erfelijke ziekten op volwassen leeftijd, Multifactoriële aandoeningen en Klinische genetica (zie bijlage 4).

De Raad beseft dat de aandachtsvelden onderling overlap vertonen, hij is in het advies dan ook enigszins afgeweken van die indeling. Wel is het advies van de werkgroep overgenomen om de klinische genetica niet expliciet te behandelen en voor de overige aandachtsvelden het werkterrein te beperken tot de ontwikkelingen die op korte termijn (binnen vijf jaar) consequenties voor de medische praktijk kunnen hebben. Van elk aandachtsveld volgt hieronder een omschrijving. Bij de aandachtsvelden waaraan een afzonderlijk hoofdstuk is gewijd, is de omschrijving beknopt; de overige aandachtsvelden worden uitgebreider beschreven.

¹ Onder genomics wordt verstaan, in navolging van de Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics: het door grootschalige DNA-sequentieanalyse in kaart brengen van de genomen van mensen, dieren, planten en micro-organismen en het grootschalig onderzoek naar de functie van genen en de manier waarop erfelijke eigenschappen zoals vastgelegd in de genen, worden vertaald naar het functioneren van een cel en uiteindelijk het gehele organisme. Ook 'high throughput' technologieën zoals proteomics en metabolomics en de bioinformatica, die informatieverwerking en -analyse van zeer grote hoeveelheden complexe data mogelijk maken worden tot genomics gerekend.

2.3 GENEESMIDDELEN

Op dit moment zijn diverse geneesmiddelen in gebruik waarvan de ontwikkeling en productie is gebaseerd op kennis van het humane genoom. Het betreft polypeptiden die normaliter door het menselijk lichaam gemaakt worden, waarvan de genen dankzij recombinanttechnologie ook in bacteriën en andere organismen tot expressie gebracht kunnen worden. Voorbeelden zijn humaan insuline en humaan groeihormoon. De gebruikte recombinanttechnologie is voortgekomen uit DNA-onderzoek in de jaren zeventig van de vorige eeuw. Deze vorm van toepassing van kennis over het humane genoom is inmiddels maatschappelijk volledig geaccepteerd.

Wat wel heeft geleid tot discussie is het gebruik van zoogdieren voor de productie van humane eiwitten (zoals het alfa-glucosidase in konijnenmelk). Inmiddels zijn echter cellijnen ontwikkeld die humane eiwitten (bijvoorbeeld alfa-glucosidase) kunnen produceren. De Raad acht het niet noodzakelijk op dit moment nog over een dergelijke ontwikkeling te adviseren. Wel wordt een snelle ontwikkeling van andere, nieuwe vormen van behandeling gesignaleerd, waaronder bepaalde vormen van genterapie. Ofschoon de werkgroep genterapie nog beschouwde als een techniek die pas op de lange termijn veilig toegepast zou kunnen worden bij de mens, lijkt toepassing van een bepaalde vorm toch in het verschiet te liggen. Genterapie wordt behandeld in het hoofdstuk farmacogenetica, dat ook aandacht schenkt aan de betekenis van genomics voor geneesmiddelenontwikkeling.

2.4 DIAGNOSTISCHE TECHNIEKEN OP DNA-NIVEAU

Op dit moment is in Nederland DNA-diagnostiek voor bijna 180 verschillende erfelijke aandoeningen of mutaties mogelijk. Het merendeel hiervan is diagnostiek in het kader van het Planningsbesluit Klinische Genetica. Veel van deze diagnostiek is gericht op het onderbouwen van diagnoses die door bijvoorbeeld kinderartsen of neurologen zijn gesteld.

Geleidelijk aan vindt bij steeds meer disciplines diagnostiek op DNA-niveau plaats, zoals diagnostiek op micro-organismen, tumordiagnostiek en tumor-typering op basis van somatische mutaties. Het aantal van dit soort toepassingen zal ongetwijfeld toenemen. Een punt van zorg is de octrooiëring van DNA-sequenties en -mutaties waarop diagnostiek plaatsvindt. Een actueel voorbeeld is het patent op BRCA-1 en 2, dat voor de zorgverlening grote organisatorische en financiële consequenties zou kunnen hebben. De Raad benadrukt het belang van dit aspect, maar verwacht dat een oplossing eerder uit het juridische veld zal komen dan uit het wetenschappelijk onderzoek. Om

die reden blijft de octrooiëring in dit advies buiten beschouwing, ook bij de andere aandachtsvelden.

De RGO beperkt zich in dit advies tot de diagnostische technieken op DNA-niveau in de medische microbiologie en de pathologische anatomie. Daarin zijn duidelijke toepassingen aan te wijzen met consequenties voor de praktijk. Men kan dan denken aan consequenties voor therapie (bijvoorbeeld: behandeling van maligniteiten afstemmen op een 'DNA-typering' van de tumor, overgaan op smalspectrum antibiotica bij gevoelige bacteriën), voor screeningsprogramma's en voor de organisatie van de zorg (testen in klinisch-genetische centra of regionale laboratoria?). Dit advies richt zich in hoofdstuk 3 vooral op de vraag wat de bijdrage van de nieuwe diagnostische mogelijkheden aan de zorg kan zijn en welk onderzoek op korte termijn nodig is om een efficiënte toepassing te bewerkstelligen.

2.5 FARMACOGENETICA

Het is al geruime tijd bekend dat de genetische constitutie mede bepalend is voor iemands reactie op bepaalde geneesmiddelen. Ontwikkelingen in de genomics maken het mogelijk die genetische constitutie te concretiseren: genen identificeren, polymorfismen beschrijven. Dit aandachtsveld wordt aangeduid met de term farmacogenetica. De verwachting is dat kennis op dit gebied toegepast kan worden om per individu het optimale geneesmiddel met de optimale dosering te kiezen. Het is nog een open vraag of dit al op korte termijn mogelijk is, maar gezien de mogelijk implicaties voor de praktijk vindt de Raad het belangrijk aan te geven welk onderzoek nodig is om te bepalen of, en zo ja, hoe de farmacogenetica in de praktijk toegepast kan worden. Dit aandachtsveld wordt behandeld in hoofdstuk 4.

2.6 MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN

Met multifactoriële aandoeningen worden aandoeningen bedoeld waarbij gelijktijdig meerdere genen evenals omgevingsfactoren (met inbegrip van leefgewoonten) betrokken zijn. De aanwezigheid van erfelijke factoren is het duidelijkst bij familiair optredende aandoeningen. Dankzij genomics worden steeds meer genen of polymorfismen geïdentificeerd die geassocieerd zijn met het optreden van deze aandoeningen. Zo'n associatie hoeft overigens niet te betekenen dat het desbetreffende gen ook de aandoening veroorzaakt.

Multifactoriële aandoeningen (waaronder de meeste vormen van kanker, hart- en vaatziekten en diabetes) treffen een aanzienlijk deel van de bevolking. In diverse publicaties wordt de verwachting uitgesproken dat het onderzoek zal

resulteren in een toename van inzichten en mogelijkheden om deze ziekten te voorkomen en genezen (Kruijff, 1999). Het is echter niet te verwachten dat we binnen afzienbare tijd betrouwbare en bruikbare voorspellingen kunnen doen over het al dan niet optreden van multifactoriële aandoeningen op grond van iemands genetische constitutie. De meeste van de bekende mutaties of polymorfismen geven slechts een kleine verhoging van het risico op een ziekte. De werkgroep wees er in haar rapportage al op dat andere factoren (waaronder leefstijlfactoren als roken, voedingspatroon en alcoholgebruik) op populatieniveau een veel sterkere voorspellende waarde hebben voor het al dan niet optreden van veel voorkomende ziekten dan de genetische verschillen tussen individuen die we op dit moment kunnen vaststellen. De leefstijlfactoren bieden nu al mogelijkheden ter verbetering van de volksgezondheid, die in de toekomst wellicht toe te spitsen zijn op risicogroepen met een bepaalde genetische predispositie. De Raad verwacht dat uitgebreid fundamenteel onderzoek nodig is voordat (causale) relaties tussen genetische constitutie en deze multifactoriële aandoeningen vastgesteld kunnen worden. Aangezien geen grootschalige implicaties voor de gezondheidszorg op de korte termijn te verwachten zijn, worden de multifactoriële aandoeningen in hun algemeenheid niet verder behandeld in het onderhavige advies. Genomics kan op de langere termijn wel inzicht geven in gen-omgevingsinteracties, wat vervolgens aangrijpingspunten kan opleveren voor screening, preventie of therapie. De Raad wil het onderzoek naar gen-omgevingsinteracties in een afzonderlijk advies aan de orde laten komen.

2.7 ERFELIJKE ZIEKTEN OP VOLWASSEN LEEFTIJD

De werkgroep heeft erfelijke aandoeningen die pas op volwassen leeftijd tot uiting komen of tot complicaties leiden in een afzonderlijk aandachtsveld ondergebracht. Deze categorie werd tevens beperkt tot aandoeningen waarbij goede mogelijkheden voor preventie en therapie bestaan. Enkele concrete voorbeelden zijn: hemochromatose, bepaalde stollingsafwijkingen, hypercholesterolemie, en familiale mediterrane koorts (FMF), chronische aandoeningen waarbij kennis van het genoom toegepast kan worden ten behoeve van diagnostiek, preventie en mogelijk ook therapie. Het rapport DNA-diagnostiek van de Gezondheidsraad spreekt van “monogene varianten van multifactoriële ziekten”. De Raad heeft besloten zich te beperken tot de genoemde voorbeelden, met de verwachting dat de conclusies ook van toepassing zullen zijn op andere aandoeningen, ongeacht de vraag of die als multifactorieel of monogenetisch bestempeld worden. Hoofdstuk 5 geeft een beschouwing over het onderzoek dat nodig is om de kennis over de erfelijke

achtergronden van de genoemde aandoeningen in de praktijk te kunnen brengen.

2.8 KLINISCHE GENETICA

Het werkterrein van de klinische genetica omvat onder meer erfelijkheidsadvies in complexe situaties, alsmede het familieonderzoek en laboratoriumonderzoek (biochemisch onderzoek, chromosoomonderzoek en DNA-onderzoek) dat daarvoor nodig is. Wat betreft de DNA-diagnostiek besloeg het werkveld tot voor kort vooral ernstige monogene aandoeningen. Een beschrijving van dat aandachtsveld is gegeven door de Gezondheidsraad in het advies DNA-diagnostiek (Gezondheidsraad, 1998/11).

De RGO constateert in navolging van de werkgroep dat de vraagstukken rond de klinische genetica in veel gevallen ethische dilemma's betreffen, zoals vragen rond het recht op niet-weten of de keuze voor het al dan niet uitvoeren van prenatale diagnostiek. Deels zijn dit vraagstukken waarop biomedisch onderzoek geen antwoord kan geven en waar vooral sociaal-wetenschappelijk onderzoek nodig is. Uitgevoerd en lopend onderzoek op dat gebied is in kaart gebracht door TNO-STB in een achtergrondstudie bij het AWT-briefadvies "Maatschappelijke aspecten van ontwikkelingen in de humane genetica" (Dakhorst, 2000). Voor onderzoek naar maatschappelijke aspecten is voorzien in een NWO-onderzoekprogramma. De ontwikkelingen op diagnostische terrein in de klinische genetica hebben hun eigen dynamiek, waarover de Raad nadere advisering op dit moment niet nodig acht. Onlangs is er immers al aandacht voor dit onderwerp geweest in het bovengenoemde rapport van de Gezondheidsraad en de nota Toepassing van genetica in de gezondheidszorg van VWS.

2.9 GENETISCHE SCREENING EN PUBLIC HEALTH/COMMUNITY GENETICS

Een voortvloeisel van het grootschalig genoomonderzoek is de mogelijkheid te gaan screenen op genetische predispositie voor bepaalde aandoeningen. Ethische aspecten, juridische consequenties en mogelijke psychologische gevolgen kunnen aanleiding zijn tot grote dilemma's bij de overweging al of niet een screening op een bepaalde aandoening of risicofactor aan te bieden. De werkgroep genomics heeft dit onderwerp niet afzonderlijk als aandachtsveld benoemd, maar ondergebracht bij het aandachtsveld klinische genetica, dat in dit advies niet verder behandeld wordt. Indirect echter komt het onderwerp genetische screening toch aan bod als het gaat over de toepassing van kennis

over erfelijke ziekten op volwassen leeftijd (hoofdstuk 5). Daarom lijkt het zinvol op deze plaats een korte beschouwing aan dit onderwerp te wijden.

Een genetische screening kan, afhankelijk van de aandoening, vóór de conceptie (preconceptioneel), tijdens de zwangerschap (prenataal), of na de geboorte (neonataal of later) worden uitgevoerd. Preconceptionele screening is alleen mogelijk bij aandoeningen die berusten op mutaties die van één of beide ouders afkomstig zijn. Het voordeel van preconceptionele screening boven prenatale screening is dat ouders tussen een groter aantal opties kunnen kiezen, zoals donorschap, afzien van zwangerschap of bewust risico aanvaarden. Bij een prenatale screening zullen de ouders een beslissing moeten nemen over het voortzetten van de zwangerschap.

Voorbeelden van aandoeningen waar preconceptionele screening een rol kan spelen zijn cystic fibrosis (CF) en sikkelcelanemie (zie casusbeschrijving). Beide aandoeningen zijn recessief, maar omdat één op de dertig personen drager is (CF 1:30 autochtone Nederlanders, sikkelcelanemie 1:30 allochtone Nederlanders) komt de aandoening toch frequent voor.

Een voorbeeld van prenatale screening is de diagnostiek voor Down syndroom. Deze wordt momenteel in Nederland aangeboden aan alle zwangere vrouwen in de hoogste leeftijdsklassen. De Gezondheidsraad heeft geadviseerd alle zwangeren in Nederland te screenen op Down Syndroom en neurale buisdefecten (Gezondheidsraad, 2001/11). Onderzoek naar de psychologische aspecten rond deze screening wordt via Zorgonderzoek Nederland Medische wetenschappen (ZonMw) gefinancierd.

Ook bij pasgeborenen kan men een screening uitvoeren (neonatale screening). Een bekend voorbeeld is de “hielprik” bij pasgeborenen om PKU (fenyketonurie), CHT (congenitale hypothyreoïdie) en adrenogenitaal syndroom op te sporen. Bij neonatale screening spelen andere overwegingen dan bij prenatale en preconceptionele screening: het kind is immers al geboren. Deze screening wordt dan ook alleen uitgevoerd als er mogelijkheden zijn om preventief en/of therapeutisch in te grijpen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de hemoglobinopathieën, waarvan de problematiek in Nederland recent in beeld is gebracht (Giordano, 1998). In Nederland overweegt men over te gaan tot neonatale screening op sikkelcelanemie (zie casus; Heijboer, 2001). De aandoening is goed te behandelen en door vroegtijdige interventie kan veel schade worden voorkomen. In een aantal Europese landen wordt een dergelijke screening reeds aangeboden.

Casus Sikkkelcelanemie

Sikkkelcelziekte is een erfelijke hemoglobinopathie, die ernstige symptomen geeft, waaronder een chronische hemolytische anemie, vaso-occlusie en een verhoogde gevoeligheid voor infecties met kapselbacteriën, ten gevolge van functionele hypo- of asplenie. Zonder behandeling sterft 10-15% van de aangedane kinderen in de eerste levensjaren. De prevalentie van sikkkelcelanemie is de afgelopen jaren sterk toegenomen door de veranderde samenstelling van de Nederlandse bevolking. De aandoening komt voornamelijk voor bij bepaalde groepen alloctonen, waarvan één op de dertig drager is. Voor sikkkelcelanemie is een goede screeningstechniek beschikbaar, waarmee de ziekte vroegtijdig kan worden gediagnosticeerd. Door de ziekte vroegtijdig op te sporen kan een reductie in sterfte en morbiditeit worden bewerkstelligd.

Er zijn verschillende zienswijzen over het uitvoeren van een genetische screening. Als door wetenschappelijk onderzoek (bijvoorbeeld een trial) vaststaat dat bijvoorbeeld een preconceptionele screening een kosteneffectieve manier is om het vóórkomen van een ziekte terug te dringen, staat bij sommigen de compliance (het deelnemen van een zo groot mogelijk deel van de doelgroep aan de screening) voorop. Bij deze zienswijze (ook wel aangeduid als public health genetics) is een vorm van overreding bij het aanbieden van de test acceptabel. Anderen vinden dat niet de compliance maar de keuzevrijheid van de betrokkenen voorop moet staan. Volgens deze zienswijze (ook wel aangeduid als community genetics) is het belangrijk informatie te verstrekken om de betrokkenen in staat te stellen een goede keuze te maken, maar mag die keuze niet beïnvloed worden.

De RGO concludeert dat er behoefte bestaat aan onderzoek naar de mogelijkheden tot uitvoering van een genetische screening, zoals neonatale screening op sikkkelcelanemie en andere aandoeningen. Ofschoon het bij bepaalde ziekten (zoals hemoglobinopathieën) wellicht doelmatiger is alleen bepaalde bevolkingsgroepen te screenen, kan zo'n selectie weerstanden oproepen. Onderzoek is nodig naar de maatschappelijke acceptatie van de selectie van beperkte doelgroepen voor genetische screening. Verder dient een afweging gemaakt te worden over de mate waarin een screening directief mag zijn. Dit laatste punt komt aan de orde in hoofdstuk 6, gewijd aan maatschappelijke aspecten.

2.10 CONCLUSIE

Binnen de aandachtsvelden diagnostiek, farmacogenetica en erfelijke ziekten op volwassen leeftijd verwacht de Raad concrete toepassingen op relatief korte termijn. Het advies richt zich dan ook met name op deze drie aandachtsvelden. Per aandachtsveld zijn verschillende invalshoeken mogelijk, zoals consequenties voor de praktische gezondheidszorg, juridische consequenties en ethische vraagstukken of de bijdrage aan de public health. De Raad neemt in dit advies de consequenties voor de praktische gezondheidszorg als voornaamste invalshoek, maar geeft daarnaast ook aandacht aan maatschappelijke aspecten in een afzonderlijk hoofdstuk.

3 DIAGNOSTIEK OP DNA-NIVEAU: MEDISCHE MICROBIOLOGIE EN PATHOLOGISCHE ANATOMIE

3.1 INLEIDING

Het stellen van een goede diagnose is in de gezondheidszorg van groot belang voor het bepalen van de behandeling. Vaak is een uitslag van invloed op de soort behandeling, soms kan op grond van een uitslag besloten worden af te zien van behandeling, en in het algemeen geeft een vroege diagnose meer kans op een succesvolle behandeling dan een late diagnose. Diagnostiek op DNA-niveau, gebaseerd op kennis van het humane genoom en van ziekteverwekkers, is een belangrijke uitbreiding van de conventionele diagnostische methoden.

De DNA-technieken maken een groeiend aantal toepassingen in de huidige praktijk mogelijk, in het bijzonder in de microbiële diagnostiek en in de pathologische anatomie. Dit hoofdstuk beperkt zich tot de ontwikkelingen binnen deze twee velden. Zoals in de inleiding van dit advies gesteld, richt de RGO zich daarbij op een efficiënte en verantwoorde toepassing van de nieuwe ontwikkelingen in de praktijk. Het hoofdstuk wordt afgesloten met enkele aanbevelingen.

3.2 HUIDIGE TOEPASSINGEN EN ONTWIKKELINGEN

De snelle opkomst van (nieuwe) molecuair biologische of DNA-technieken heeft ook binnen de diagnostiek geleid tot nieuwe mogelijkheden. Verschillende technieken zijn beschikbaar om mutaties, aan- of afwezigheid van genen en gen-expressie patronen aan te tonen. Het volgende overzicht illustreert de variatie in technieken. De hybridisatie-technieken maken gebruik van de eigenschap van een kunstmatig geproduceerde streng DNA of RNA (probe) om een specifieke RNA- of DNA-volgorde (sequentie) uit bijvoorbeeld menselijk materiaal te 'herkennen'. Dit is van belang omdat elk gen een bepaalde specifieke DNA-volgorde (en variaties in die volgorde) heeft. De laatste techniek uit het overzicht, de microarray, wordt meer uitgebreid beschreven omdat deze relatief nieuwe techniek grote implicaties zal hebben voor zowel het onderzoek als de medische praktijk.

Overzicht van de meest gebruikelijke DNA-technieken

PCR (Polymerase Chain reaction): techniek om DNA of RNA te amplificeren, zodat een betere diagnostiek mogelijk is. De techniek kan met gebruik van specifieke primers ook als op zichzelf staande diagnostiek worden ingezet.

Sequencing: een methode waarmee de exacte nucleinezuur volgorde van een bepaald stuk DNA kan worden bepaald. Met behulp van sequencing kunnen puntmutaties worden aangetoond.

DNA-hybridisatie: de standaard detectie van specifieke DNA- of RNA-sequenties vindt al ruim 25 jaar plaats met behulp van een gelabelde complementaire probe. Indien het specifieke DNA- of RNA-fragment aanwezig is in het te testen monster, hybridiseert de complementaire probe met het fragment.

PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis): chromosomaal DNA wordt van bacteriestammen geknipt met restrictie-enzymen die een specifieke DNA-volgorde van 8 basen herkennen, en dus het DNA in relatief grote stukken kapotknippen. Daarna worden deze stukken DNA onder invloed van een spanningsverschil gescheiden op lengte in een agarosegel. Hierbij ontstaan bandenpatronen, die met het oog of met een computer met elkaar kunnen worden vergeleken.

RFLP (Restriction Fragment Length Polymorfism): het chromosomaal DNA van de te testen stammen wordt ook geknipt met restrictie-enzymen, maar omdat deze enzymen sites van 4 of 6 basen herkennen, wordt het DNA geknipt in gemiddeld kleinere fragmenten dan bij PFGE. Ook hier worden de fragmenten gescheiden op een agarosegel. De ontstane bandenpatronen zijn meestal te ingewikkeld om met het oog te kunnen onderscheiden. Daarom worden deze fragmenten overgebracht op een membraan (blotting), waarna ze gehybridiseerd worden in gelabelde DNA-fragmenten (probes). De probes zijn vaak repetitieve elementen, en ze zullen dus reageren met meerdere banden op de blot. Bij genetisch niet-gerelateerde stammen zullen er verschillen zijn in de aan- of afwezigheid van de gebruikte restrictiesites, zodat de repeats op fragmenten van verschillende grootte gelegen zijn.

Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP): een van de meest recent ontwikkelde moleculaire typeringstechnieken die wordt gezien als een standaard referentietechniek. Het is in feite een verfijning van de RFLP. Bij deze techniek wordt DNA met enzymen geknipt. Aan de knipplaatsen worden dan zeer korte DNA- stukjes geplakt. Deze stukjes, waarvan we de sequentie kennen, worden dan gebruikt als "opstapplaatsen" voor een PCR-reactie, zodat de fragmenten die door het knippen ontstaan zijn geamplificeerd worden. De fragmenten worden na de amplificatie met gelelectroforese op grootte gescheiden en de zo ontstane patronen worden geanalyseerd. Het voordeel t.o.v. RFLP is dat veel minder DNA nodig is (omdat de fragmenten geamplificeerd worden), en dat de analyse volledig geautomatiseerd op een sequencer kan (omdat tijdens amplificatie de fragmenten fluorescerend gelabeld worden). Hierdoor is betere standaardisatie mogelijk.

ARDRA (Amplified Ribosomal DNA Restriction Analysis): ribosomale DNA-sequenties worden geamplificeerd, waarna de PCR-fragmenten worden gedigesteerd met restrictie-enzymen. Net als bij RFLP zullen verwante stammen dezelfde restrictiesites hebben, en dus dezelfde bandenpatronen vertonen, terwijl niet-gerelateerde stammen zullen verschillen in digestiepatroon.

FISH (fluorescentie in situ hybridisatie): met behulp van fluorescerende probes kan de lokalisatie van specifieke DNA-sequenties in chromosomen zichtbaar gemaakt worden. Deze techniek wordt gebruikt om deleties, amplificaties of translocaties van genen zichtbaar te maken. Met recente varianten van deze techniek ('split signal' FISH, 'comparative genomic hybridization') kunnen in één test alle binnen een tumor voorkomende afwijkingen (deleties, amplificaties, translocaties) nauwkeurig worden gelokaliseerd.

DNA-microarrays: gebaseerd op hetzelfde hybridisatie principe als hierboven beschreven. Nieuwe technologieën hebben het echter mogelijk gemaakt de probe te miniaturiseren. In plaats van een heel gen te detecteren en bestuderen, geeft microarray de mogelijkheid duizenden tot tien duizenden specifieke kleine fragmenten DNA of RNA tegelijk te detecteren op 1-2 vierkante cm. Hierdoor is het mogelijk geworden kwalitatief andere vragen in biologie en geneeskunde aan te pakken.

3.2.1 DNA-MICROARRAY

De laatste vijf jaar hebben een stijging laten zien van het gebruik van DNA-microarrays voor biomedisch onderzoek, in sommige gevallen met een directe toepassing in de klinische praktijk (Aitman, 2001). Deze techniek is in opkomst en wordt al door veel onderzoekers in verschillende verbanden gebruikt. Het gebruik van microarrays voor het in kaart brengen van gen expressie, genotyperingen, mutatie detectie, en gen ontdekkingen leiden tot opmerkelijke inzichten in de functie van vele genen waarvan tot voor kort slechts de sequentie bekend was.

De belangrijkste toepassingen van microarrays zijn:

- A In kaart brengen van genexpressie: op een microarray wordt het (totale) genoom van een cel in fragmenten geprojecteerd. Als vervolgens bij dit DNA mRNA wordt gebracht van eenzelfde cel, zullen complementaire delen 'aan elkaar plakken'. Dit wordt 'hybridiseren' genoemd. De hoeveelheid gehybridiseerd mRNA is afhankelijk van het expressiepatroon van de cel en is kwantificeerbaar. Met behulp van deze techniek kan de expressie van genen in een bepaald weefsel of vloeistof of bacterie worden bepaald.
- B Genotypering: geïsoleerd genomisch DNA van een individu wordt vermeerderd m.b.v. PCR en vervolgens op de microarray gebracht. Per applicatie kan aanwezigheid van honderden verschillende (bekende) genen worden aangetoond. Deze benadering zou in de toekomst gebruikt kunnen worden om bijvoorbeeld bij patiënten vast te stellen wat hun kans op het krijgen van een bepaalde aandoening is. Voorsnog vindt genotypering m.b.v. microarrays alleen in wetenschappelijk onderzoek plaats.
- C DNA sequencing: geïsoleerd genomisch DNA van een individu wordt vermeerderd m.b.v. PCR op speciale 'resequencing' microarrays gebracht. Duizenden DNA baseparen kunnen op één microarray worden gescreend op mutaties in specifieke genen, waarvan de normale sequentie al bekend is. Dit vergroot de scope voor precieze moleculaire diagnostiek in monogene en complexe genetische aandoeningen.

Op dit moment zijn microarrays nog relatief kostbaar. Zij kunnen evenwel strategisch worden ingezet in de laboratoriumsituatie om onbekende, afwijkende genen op te sporen. Als deze eenmaal zijn geïdentificeerd, kan een goedkopere PCR-test worden ontwikkeld voor een routinebepaling van deze genen (of mutaties daarin).

Toch zijn bedrijven als Affymetrix bezig met het ontwikkelen van microarrays als diagnosticum. Hoewel de meeste op microarray gebaseerde testen ('chips') nog in het ontwikkelstadium zijn, vindt in sommige gevallen al een commercialisatie plaats. Technisch is het mogelijk dergelijke chips te maken en in de VS bestaan al chips voor de diagnostiek van leukemieën. Ook is een microarray ontwikkeld om genexpressiepatronen in borstkanker te bepalen. Nederlandse onderzoekers hebben, gebruik makend van Nederlands patiëntmateriaal, onlangs laten zien dat deze laatste microarray toegepast kan worden bij individuele patiënten met borstkanker om diegenen te selecteren die in aanmerking komen voor adjuvante therapie (Van 't Veer, 2002).

Gezien de betrokkenheid van het bedrijfsleven is een aparte stimulering door de overheid vooralsnog niet nodig. Naast commerciële instellingen moeten echter ook universiteiten kennis voor het maken van microarrays ontwikkelen of behouden. Voorts is ontwikkeling van de bio-informatica essentieel om optimaal gebruik te kunnen maken van de grote aantallen gegevens die met behulp van microarrays worden gegenereerd.

3.3 MICROBIËLE DIAGNOSTIEK

Infectieziekten vormen nog altijd een groot probleem². Terwijl nieuwe pathogenen zoals legionella hun intrede doen, brengen reeds lang bekende pathogenen, zoals tuberkel-bacteriën, nieuwe problemen met zich mee. Een snelle, adequate diagnostiek van micro-organismen is van belang om deze problemen het hoofd te bieden. Diagnostiek van micro-organismen op DNA-niveau kan worden ingezet binnen de klinische diagnostiek en surveillance (epidemiologie), ofschoon in lang niet alle gevallen diagnostiek op DNA-niveau nodig zal zijn. Enkele voorbeelden illustreren huidige en mogelijk toekomstige toepassingen in de praktijk.

3.3.1 TYPERING VAN MICRO-ORGANISMEN

Om micro-organismen te identificeren wordt in de praktijk vooral gebruik gemaakt van bekende, conventionele kweekmethoden. Inmiddels hebben de eerste DNA-technieken hun intrede gedaan in de microbiële diagnostiek. Met

² De RGO bereidt een advies voor over onderzoek op het gebied van infectieziekten. In de MW-NWO-strategienota is 'infectieziekten en vaccins' opgenomen als thema voor onderzoekstimulering. Het Regie-orgaan Genomics hanteert 'mechanismen van infectieziekten' als één van de uitgangspunten waarop de nationale strategie voor genomics gericht zal worden.

name wanneer een micro-organisme moeilijk (of niet) te kweken is worden momenteel DNA-technieken toegepast. Voor bacteriën is dit o.a. bij tuberculose (zie voorbeeldcasus) en Chlamydia infecties, voor virussen o.a. bij de verschillende vormen van hepatitis. In sommige gevallen is een PCR interessant vanwege de snelheid van de uitslag, zelfs bij gemakkelijk kweekbare micro-organismen (enkele uren in plaats van minimaal 24 - 48 uur).

Casus Tuberculose

Tuberculose blijft één van de meest zorgwekkende ziekten, voornamelijk in de ontwikkelingslanden. Bovendien wordt in bepaalde landen de toestand dramatisch, onder meer ten gevolge van dubbele infecties met het HIV-virus en M. tuberculosis. Eén van de belangrijkste oorzaken van sterfte ten gevolge van tuberculose is een late diagnose, samenhangend met de gecompliceerde klinische diagnostiek. Men maakt hierbij gebruik van de Mantoux-test, maar deze heeft een beperkte gevoeligheid en is niet nuttig bij personen die een BCG-vaccinatie hebben gehad (Manson, 2001). Op het moment dat klinische symptomen optreden kunnen al talrijke mensen in de omgeving van de patiënt besmet zijn. In Nederland vormen de import van (soms resistente) tuberculose en de opsporing van besmette personen de grootste problemen.

Tuberculose kan behalve met de conventionele Mantoux-test ook worden aangetoond met behulp van DNA-technieken. Naast de snelle diagnostiek, maakt het gebruik van DNA-technieken bij tuberculose het ook mogelijk de gevoeligheid voor antibiotica te bepalen. Een derde voordeel van DNA-diagnostiek boven de conventionele diagnostiek op tuberculose is dat specifieke subgroepen van M. Tuberculosis kunnen worden aangetoond ("DNA fingerprinting"). Aan de hand van specifieke DNA-elementen kunnen isolaten van de verschillende patiënten worden onderscheiden. Hierdoor is het mogelijk naast routine-diagnostiek ook epidemiologische gegevens te verzamelen ten behoeve van surveillance. De methode van fingerprinting is internationaal gestandaardiseerd zodat men ook over de landsgrenzen heen besmettingsroutes van tuberculose kan volgen en epidemiologische resultaten internationaal kan vergelijken.

Kwalitatieve bepalingen met behulp van PCR-technieken, waarbij het gaat om het identificeren van specifieke sequenties, kunnen niet veel meer worden verbeterd: de grenzen van het technisch haalbare zijn bereikt. Wel wordt veel

energie gestoken in het ontwikkelen van microarrays waarop in de toekomst micro-organismen kunnen worden getypeerd. Op dit moment is deze techniek voor micro-organismen nog niet beschikbaar, maar bedrijven als Bio-Merieux en Affymetrix zijn bezig met het ontwikkelen van dergelijke microarrays. Deze microarrays kunnen tevens bijdragen in de epidemiologie en de kennis van species en subspecies.

Tegelijkertijd wordt veel onderzoek gedaan naar miniaturisering van conventionele kweektechnieken, met name op het gebied van software. Ook wordt gezocht naar combinatieverwerking van kweektechnieken om de betrouwbaarheid van de methoden te verhogen.

3.3.2 DIAGNOSTIEK VAN ANTIBIOTICA-RESISTENTIE

Momenteel zijn voor een aantal micro-organismen, o.a. bij tuberculose (zie voorbeeldcasus), commerciële microarrays beschikbaar waarop een kwalitatieve bepaling kan worden gedaan, gekoppeld aan een resistentietest voor een beperkt aantal antibiotica. Op de DNA microarray worden in dit geval alle bekende resistentiegenen voor antibiotica geprojecteerd. Het DNA van het micro-organisme zal bij een array hybridiseren met overeenkomstige fragmenten van genen. Zo krijgt men een totaaloverzicht van het genotypische resistentiepatroon van een micro-organisme. Na zo'n bepaling kan bewust worden gekozen voor een (smalspectrum) antibioticum waar het micro-organisme geen resistentiegenen voor bezit. Door middel van conventionele kweektechnieken kunnen slechts een beperkt aantal testen op één plaat worden uitgevoerd. Deze fenotypische voorspelling voor resistentie is niet volledig en bovendien is gebleken uit vergelijkende studies bij onder andere MRSA (zie casus antibiotica resistentie) dat de voorspellende waarde bij een DNA-microarray groter is dan bij conventionele kweekmethoden. Het resistentiepatroon kan door middel van DNA-array 90 tot 95 % nauwkeurig worden aangetoond (bij virussen en parasieten kunnen eveneens DNA-arrays worden toegepast, maar de nauwkeurigheid is geringer).

*Casus Antibiotica-resistentie*³

Antibiotica worden ingezet wanneer sprake is van een bacteriële infectie. Bacteriën kunnen aanzienlijk verschillen in gevoeligheid voor bepaalde antibiotica. Met behulp van gevoeligheidsbepalingen is het mogelijk onderscheid te maken tussen gevoelige en resistente

³ Zie ook het RGO-advies Antibioticaresistentie, publicatie 24, december 2000

bacteriepopulaties. Op geleide van deze gevoeligheidsbepaling zal men zo mogelijk overgaan van breedspectrum antibiotica naar een specifiek, smal spectrum antibioticum. Hiermee wordt voorkomen dat onnodig veel antibiotica worden voorgeschreven en wordt tevens de kans op het ontstaan van nieuwe resistentie verkleind. Behalve voor het gericht voorschrijven van antibiotica is een nauwkeurige resistentiebepaling van belang voor de epidemiologie.

Een voorbeeld van een micro-organisme waarbij frequent antibioticaresistentie gevonden wordt is S. Aureus, men spreekt dan van MRSA (Methicilline Resistente Staphylococcus Aureus), een multiresistente bacterie die ongevoelig is voor de meeste, gangbare antibiotica. Al jaren vindt een surveillance van MRSA in de Nederlandse ziekenhuizen plaats om een goed overzicht te krijgen van de prevalentie van MRSA en de verspreiding van bepaalde typen. Naast gebruik van diverse kweektechnieken worden alle isolaten ook gecontroleerd op de aanwezigheid van het mecA gen en het coagulase gen m.b.v. multiplex PCR (Wannet, 2000). Het gebruik van DNA-diagnostiek is voor de gevoeligheidstest essentieel, omdat met conventionele kweekmethoden in vitro veel resistentie wordt gemist.⁴

Een tweede voorbeeld is vancomycineresistente enterococcus (VRE). Enterococci zijn in het verleden altijd als weinig virulent beschouwd. Tegenwoordig is een enterococci-infectie echter steeds moeilijker te behandelen door zijn toenemende resistentie tegen gangbare antibiotica. Voor een aantal enterococci geldt vancomycine als laatste werkzame antibioticum. In ten minste 3 Nederlandse ziekenhuizen zijn de afgelopen jaren uitbraken veroorzaakt door VRE waargenomen (Bonten, 2000). Inmiddels is bekend dat het gen dat verantwoordelijk is voor resistentie op een transposon⁵ ligt en daarmee gemakkelijk overdraagbaar op andere micro-organismen die meer virulent zijn. Het is zodoende van groot belang VRE tijdig te diagnosticeren om evenals bij MRSA een gerichte, smal spectrum antibiotica in te zetten. Diagnostiek van VRE vindt op dit moment plaats zowel met behulp

⁴ www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/mrsa.html

⁵ Een transposon is een klein stukje DNA (veel kleiner dan een plasmide), dat zich gemakkelijk kan verplaatsen binnen een organisme of tussen verschillende organismen. Bij dit 'overspringen' neemt het transposon veelal genen mee van de host, in dit geval het gen voor vancomycineresistentie.

van de standaard kweekmethoden (waarbij een aantal VRE's met lage gevoeligheid worden gemist) en als met typering door DNA 'fingerprinting' met geamplificeerd fragment lengte-polymorfisme (AFPL) (Van der Steen, 2000). Health Technology assessment (HTA)-onderzoek zal moeten uitwijzen of conventionele methoden volledig kunnen worden vervangen door DNA-technieken bij de diagnostiek van MRSA en VRE en andere antibiotica gevoeligheidstesten.

3.3.3 KWANTITATIEVE PCR

Bij kwantitatieve PCR-bepalingen wordt niet alleen het soort micro-organisme vastgesteld, maar wordt ook de hoeveelheid van een micro-organisme in het lichaam bepaald. Een voorbeeld van een kwantitatieve bepaling is het bepalen van de virusload bij HIV-dragers. Met behulp van een kwantitatieve bepaling kunnen voorspellingen worden gedaan voor het verloop van de infectie en kan therapie hierop worden gebaseerd (therapiemonitoring). In de virologie zijn reeds een aantal 'kits' commercieel beschikbaar.

Een groot voordeel van de kwantitatieve PCR is dat deze dankzij de specifieke techniek vele malen minder gevoelig is voor contaminatie (verstoring door ongewenste stukjes DNA of RNA) dan de klassieke PCR. Deze techniek kan ook niet-quantitatief ingezet worden en behoudt daarbij het voordeel van de geringe gevoeligheid voor contaminatie. Dit maakt het waarschijnlijk dat in de toekomst meer toepassingen beschikbaar zullen komen, die dan hetzij kwantitatief hetzij kwalitatief ingezet kunnen worden, afhankelijk van de klinische vraagstelling.

Een aantal kwantitatieve bepalingen behoort op dit moment nog niet tot de klinisch toegepaste technieken, maar verkeert nog in de onderzoeksfase. Toch worden hiervan op vrij korte termijn verschillende applicaties verwacht.

3.3.4 SURVEILLANCE (EPIDEMIOLOGIE)

Op epidemiologisch gebied is de laatste jaren veel onderzoek verricht dat er toe heeft geleid dat besmettingen en besmettingsroutes beter worden begrepen. Een voorbeeld daarvan is het onderzoek in Nederland naar de epidemiologie van tuberculose. Aan de hand van specifieke DNA elementen kunnen isolaten van de verschillende patiënten worden onderscheiden. De methode van fingerprinting is internationaal gestandaardiseerd zodat ook over de landsgrenzen heen besmettingsroutes van tuberculose te volgen zijn en epidemiologische resultaten internationaal te vergelijken zijn.

Surveillance van verwekkers en hun gevoeligheid in de open populatie, op grotere schaal dan nu het geval is, is belangrijk voor de huisartsenpraktijk. Daarmee is het immers mogelijk de 'standaard antibioticatherapie' te baseren

op epidemiologische gegevens. Toepassing van diagnostiek op DNA-niveau zou dit mogelijk kunnen maken.

3.3.5 BESCHOUWING MICROBIËLE DIAGNOSTIEK

De ontwikkeling van diagnostiek op DNA-niveau is nog niet zover gevorderd dat deze de conventionele methoden kan vervangen. Naar verwachting zullen voor veel microbiële bepalingen de conventionele kweektechnieken ook in de nabije toekomst een grote rol blijven spelen. Daar waar momenteel wel DNA-technieken worden gebruikt, worden ze in combinatie met conventionele technieken ingezet. Dit kan de kosten voor diagnostiek zeer doen oplopen. In de toekomst zou het algemeen beschikbaar komen van DNA-technieken voor microbiologische diagnostiek opportunistisch gebruik in de hand kunnen werken. Het is dan ook van belang dat niet alleen aandacht wordt besteed aan de ontwikkeling van nieuwe technieken, maar dat steeds de meerwaarde van diagnostiek op DNA-niveau ten opzichte van de bestaande situatie wordt bepaald. Aangezien ook de conventionele technieken zich blijven ontwikkelen (miniaturisering), zal vergelijkend onderzoek van diagnostische methoden voorlopig van belang blijven.

Op korte termijn zal de diagnostiek op DNA-niveau bij micro-organismen geen grote veranderingen in de praktijk brengen, behoudens wellicht enkele uitzonderingen. Mogelijke toepassingen zijn de diagnostiek van moeilijk kweekbare micro-organismen, de diagnostiek op antibioticaresistentie en de diagnostiek van virussen.

Diagnostiek op DNA-niveau kan de identificatie van moeilijk kweekbare micro-organismen versnellen of vereenvoudigen. Dit geldt eveneens voor virussen, waarbij het kleine genoom van een virus tevens onderzocht kan worden op gevoeligheid voor antivirale middelen. De diagnostiek voor drugresistentie is het verst ontwikkeld bij HIV.

De bepaling van genen voor antibioticaresistentie kan interessant zijn omdat hiermee niet een fenotypische resistentie wordt bepaald, maar de potentie om resistent te worden voor bepaalde antibiotica. Op korte termijn zullen dergelijke bepalingen alleen kosten-effectief zijn voor moeilijk te kweken bacteriën. Een DNA-test is kostbaar en weegt niet in alle gevallen op tegen de lagere kosten van conventionele kweektechnieken met een antibiogram. Tijdwinst wordt door toepassing van een microarray niet behaald. Over het algemeen geldt dat als het micro-organisme niet te kweken is, diagnostiek op DNA-niveau ook moeilijk is. Betere PCR- technieken zijn nodig om met minder uitgangsmateriaal toch een betrouwbare bepaling te kunnen doen.

Als de genoemde beperkingen overwonnen zijn, zou diagnostiek op DNA-niveau een grote plaats kunnen innemen in de microbiologische diagnostiek.

Het uitvoeren van DNA- technieken is namelijk eenvoudiger dan het toepassen van kweektechnieken. Naar verwachting zal dit evenwel pas op de langere termijn (meer dan 15 jaar) gebeuren.

3.4 DIAGNOSTIEK IN DE PATHOLOGIE

3.4.1 TUMORCLASSIFICATIE

Diagnostiek op DNA-niveau kan in de pathologie gebruikt worden om tumoren te classificeren. Zo kan worden bepaald in welke (sub)categorie een tumor thuis hoort. Van de tumoren waarvan de genetische basis bekend is en waarvoor het effectief en efficiënt is een DNA-bepaling uit te voeren, is inmiddels een lijst samengesteld. Deze lijst en de diagnostische technieken zijn beschikbaar voor alle ziekenhuizen in Nederland. Afhankelijk van het soort DNA-diagnostiek wordt de test uitgevoerd in een perifere ziekenhuis of gecentraliseerd in een academisch ziekenhuis. DNA-diagnostiek wordt toegepast bij de classificatie van erfelijke tumoren. Meestal betreft dit de familiair voorkomende borst- en coloncarcinomen. Bij tumoren die ervan verdacht worden erfelijk te zijn, kan microsatelliet instabiliteitonderzoek worden verricht. Op basis van de gegevens van de DNA-instabiliteit wordt verder onderzoek naar de mutatie richting gegeven. Indien een mutatie gevonden wordt betekent dit dat de familieleden die de mutatie niet hebben niet onnodig diagnostisch onderzocht en ongerust gemaakt hoeven te worden. Verder worden DNA-technieken toegepast voor de classificatie van sarcomen, zoals Ewing sarcoom, synoviosarcoom en neuroblastoom. Bij hematologische lymfomen wordt DNA-diagnostiek met name toegepast als een (immuno)histologische bepaling niet eenduidig is. Enkele voorbeelden hiervan zijn B cel lymfoom, T cel lymfoom en Burkitt lymfoom.

3.4.2 EVALUATIE EN AANPASSING THERAPEUTISCH BELEID

Bij leukemieën is de diagnostiek op DNA-niveau ver ontwikkeld. Op grond van de huidige bepalingen kan beoordeeld worden of een therapie aanslaat en kan een prognose bij verdere behandeling gegeven worden. In de toekomst zou diagnostiek op DNA-niveau zelfs bepalend kunnen worden voor de keuze van de behandeling. In het kader hieronder wordt deze vorm van diagnostiek bij leukemieën uitgebreid beschreven met onder andere aandacht voor de gevolgen voor de individuele patiënt.

Een ander voorbeeld van een terrein waar diagnostiek op DNA-niveau een uitbreiding van de conventionele diagnostiek kan betekenen, met mogelijke consequenties voor de therapie, is de bepaling van minimal residual disease (MRD), de aanwezigheid in lymfeklieren van maligne cellen die microscopisch

niet aantoonbaar zijn). Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat MRD gepaard gaat met een slechte prognose. MRD kan worden aangetoond met behulp van PCR op de lymfeklieren. Op dit moment kan deze techniek niet doelmatig toegepast worden, omdat alle lymfeklieren moeten worden onderzocht en omdat er nog geen klinische consequenties aan de bevinding verbonden zijn. Prospectieve studies zijn nodig om een eventueel nut van deze vorm van diagnostiek aan te tonen. Deze studies vinden momenteel plaats voor onder andere coloncarcinoom en Ewingsarcoom.

Casus Diagnostiek op DNA-niveau bij leukemiën

Voor de diagnostiek van leukemiën wordt onderscheid gemaakt tussen drie doelstellingen:

- 1. Het stellen en/of bevestigen van de diagnose.*
- 2. Classificeren om aan de hand hiervan een therapie te bepalen.*
- 3. Controle: (in welke mate) is de therapie aangeslagen? Aan de hand hiervan kan een prognose worden gedaan over het verloop en kan de therapie eventueel worden bijgesteld.*

Bij patiënten met leukemie wordt momenteel een standaardbehandeling gestart op basis van een eerste classificatiediagnose. De aard van de therapie (gebruikte cytostatica etc.) en de therapeutische dosis is geheel afhankelijk van het type leukemie. Uit voorgaand onderzoek is echter gebleken dat de respons op therapie bij patiënten met eenzelfde type leukemie sterk varieert. Deze verschillen zijn wellicht het resultaat van een verschillende genetische basis. Om deze verschillen op te sporen moeten genen van patiënten met een goede respons worden vergeleken met genen van patiënten met een slechte respons. Aan de hand hiervan kunnen mutaties of polymorfismen worden opgespoord die leiden tot een meer of minder grote gevoeligheid voor de therapie. Met kennis verkregen door dergelijk onderzoek zal in de toekomst de dosis per patiënt meer nauwkeurig kunnen worden bepaald.

Het aanpassen van de therapeutische dosis per patiënt heeft verschillende voordelen. Ten eerste zal de patiënt slechts minimaal belast worden: patiënten krijgen minder lichamelijke en psychische bijverschijnselen en hoeven minder vaak opgenomen te worden in het ziekenhuis voor intensieve ondersteunende behandeling. Ten tweede zal het kostenbesparend werken: de totale hoeveelheid medicijngebruik gaat omlaag evenals het aantal ziekenhuisopnames. Kosten-effectiviteitsstudies zijn tot nu toe niet uitgevoerd.

3.4.3 BESCHOUWING DIAGNOSTIEK OP DNA-NIVEAU IN DE PATHOLOGIE

Binnen de pathologie is diagnostiek op DNA-niveau een duidelijke aanwinst. Diagnostiek bij leukemie (zie casus) is daar een goed voorbeeld van. Toch geldt ook voor de diagnostiek in de pathologie dat conventionele methoden veel vaker gebruikt worden. Histologische technieken zijn in veel gevallen kosten-effectiever dan DNA-bepalingen, aangezien histologie relatief eenvoudig en toch heel betrouwbaar is. Voor het overgrote deel van de pathologie voldoen de conventionele technieken goed. Diagnostiek op DNA-niveau kan op indicatie plaatsvinden. Naar verwachting zullen de basistechnieken om een tumor te classificeren, macroscopie zowel als microscopisch onderzoek (HE-kleuringen, immunocytochemie) een belangrijke plaats in de diagnostiek blijven houden.

Een gebied binnen de pathologie waar DNA-technieken in de nabije toekomst een grote rol kunnen gaan spelen is de cytologie. Ook binnen de cytologie voldoen de meeste conventionele methoden goed, zeker met gebruikmaking van het computergestuurd kijken, maar bij een aantal oncologische aandoeningen is de cytologie niet toereikend. Dat geldt onder andere voor blaastumoren, waarbij afwijkende cellen moeilijk van normale cellen zijn te onderscheiden. Momenteel wordt in dit kader prospectief onderzoek gedaan naar diagnostiek op de DNA-niveau bij blaastumoren. Onderzoek naar de plaats van diagnostiek op HPV bij screening op cervixcarcinoom heeft plaatsgevonden in het kader van het programma Ontwikkelingsgeneeskunde⁶ en wordt momenteel onderzocht binnen het Programma Preventie van ZonMw (zie casus). Dit soort studies moet uitwijzen of DNA- technieken hier de conventionele histologische technieken kunnen vervangen. Met name zijn mogelijk besparingen te bereiken doordat een nauwkeuriger DNA-diagnostiek het aantal klinische diagnostische ingrepen kan doen verminderen.

Casus HPV en cervixpathologie

Momenteel worden vrouwen van middelbare leeftijd gescreend voor cervixcarcinoom en verschillende voorlopers (CIN) met behulp van een uitstrijkje. Enkele cellen van de cervix worden cytologisch beoordeeld op aanwezigheid van maligne cellen. Bij patiënten met het cervixcarcinoom wordt in 90 % van de gevallen het humaan

⁶ Projectnr. OG91/053

papillomavirus (HPV) aangetoond. HPV toont een grote genetische heterogeniteit. Men onderscheidt niet-oncogene en oncogene typen, die kunnen worden aangetoond met de PCR (zowel kwalitatief als kwantitatief). Een (herhaalde) HPV test heeft in sommige gevallen, met name bij CIN, een beter voorspellende waarde dan een uitstrijkje. Momenteel wordt onderzocht hoe HPV-PCR-tests kunnen worden ingezet bij cervixcarcinoma screening. Mogelijke toepassingen zijn het terugdringen van het volume herhalingsuitstrijken na afwezigheid van oncogene HPV infectie. Ook lijkt het gebruik van een zelf-test voor oncogene HPV, zonder tussenkomst van een arts, geschikt als alternatief voor het uitstrijkje (Nobbenhuis, 1999). In het standpunt van de Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) (1999) wordt geconcludeerd dat er vooralsnog te weinig argumenten zijn om de HPV-bepaling een plaats te geven binnen de cervixcarcinoma diagnostiek. In het Programma Preventieonderzoek van ZonMw wordt klinisch onderzoek gefinancierd naar de waarde van HPV-genotypering bij vrouwen met een afwijkend uitstrijkje. Nader onderzoek zal moeten worden gedaan naar de kosten-effectiviteit van een HPV-screening. Daarbij moeten het uitstrijkje, de HPV-test en de combinatie van beiden met elkaar worden vergeleken. Als een HPV-test, al dan niet in combinatie met het uitstrijkje kosten-effectief blijkt, zal dit consequenties hebben voor de organisatie van de zorg. Het ligt voor de hand tegelijkertijd onderzoek te doen naar deze consequenties. Ook is onderzoek naar psychische belasting noodzakelijk (NVOG, 1999).

3.5 AANBEVELINGEN

De ontwikkeling van DNA-diagnostiek bevindt zich op dit moment in twee verschillende fasen.

Ten eerste zijn op een aantal terreinen, waaronder diagnostiek van leukemieën en tuberculose, de DNA-technieken zover ontwikkeld dat ze in de klinische praktijk kunnen worden toegepast of inmiddels al worden toegepast. Voor deze technieken bestaat er behoefte aan kennis over doelmatigheid, kosten-effectiviteit en implementatiemogelijkheden. Als diagnostiek op DNA-niveau in de praktijk slechts als aanvulling voor reeds langer bestaande technieken wordt gebruikt, zal de winst minimaal zijn terwijl de kosten stijgen. Het onderzoek moet zich dus voor de reeds toepasbare technieken richten op de vraag wat de meerwaarde is van diagnostiek op DNA-niveau boven bestaande methoden.

Voorbeelden van vraagstukken waar dergelijk onderzoek zich op dient te richten, zijn:

- tuberculose: is het mogelijk en zinvol de conventionele diagnostiek (waaronder de sputumkweek) te vervangen door een snelle DNA-test met bredere toepassingsmogelijkheden? Wat is de betekenis van DNA-fingerprinting voor de surveillance?
- antibiotica-gevoeligheidsbepaling: kunnen conventionele antibiotica-gevoeligheidstesten worden vervangen door DNA-technieken bij de diagnostiek van multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycine-resistente enterococcon (VRE) en andere microorganismen?
- Humaan Papilloma Virus (HPV): wat is de waarde van DNA-diagnostiek op HPV bij de screening op cervixcarcinoom? Op dit gebied is al een studie gestart binnen het Programma Preventie van ZonMw. De RGO acht het raadzaam bij dergelijk onderzoek ook de consequenties voor de organisatie van de zorg te bezien.

Deze opsomming van onderwerpen is niet limitatief.

Ook voor diagnostische DNA-bepalingen die nog in ontwikkeling zijn is het belangrijk te letten op voordelen ten opzichte van bestaande, conventionele technieken. Nieuwe, vaak snellere en daardoor aantrekkelijke technieken dienen pas geïntroduceerd te worden in de reguliere praktijk nadat de meerwaarde ten opzichte van bestaande technieken is gebleken. Dit geldt in het bijzonder voor de diagnostiek van infectieziekten in de huisartspraktijk.

Ofschoon de nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek met behulp van DNA-bepalingen legio zijn, beveelt de RGO aan het onderzoek in eerste instantie te richten op bepalingen waarvan de uitkomst praktische consequenties zal hebben, zoals bijvoorbeeld het vaststellen van een prognose of het instellen van een bepaalde behandeling. Voor dit onderzoek dient het Regie-orgaan Genomics ruimte te vinden binnen het thema “Mechanismen van infectieziekten” waar het gaat om microbiële diagnostiek.

De Raad constateert dat de onderzoeksthema's die het Regie-orgaan Genomics als uitgangspunt gebruikt weinig ruimte laten voor onderzoek naar diagnostiek t.b.v. de pathologische anatomie. Ook in bestaande onderzoekprogramma's is weinig ruimte voor onderzoek naar diagnostiek. De Raad beveelt aan hiervoor ruimte te creëren in de programma's van ZonMw.

4 FARMACOGENETICA

4.1 INLEIDING

In de Zorgnota 2002 van VWS wordt de verwachting uitgesproken dat “geneesmiddelen in de toekomst beter op de patiënt worden afgestemd, waardoor nieuwe behandelingen efficiënter worden en bijwerkingen beter kunnen worden voorkomen”. De farmacogenetica is het terrein van onderzoek dat deze voorspelling waar moet maken. Het is een terrein dat al sinds de jaren vijftig van de twintigste eeuw in ontwikkeling is. Het aantal publicaties op dit gebied is met name in de afgelopen vijf jaar sterk toegenomen. In 2000 heeft de Gezondheidsraad een signalement uitgebracht, getiteld ‘Farmacogenetica’, waarin deze ontwikkeling wordt geschetst. Voor achtergrondinformatie wordt verwezen naar dit signalement (Gezondheidsraad, 2000/19).

Uit het signalement en latere publicaties spreekt de verwachting dat de groei in de (farmaco)genetische kennis zal leiden tot een sterke toename in het aantal mogelijke aangrijpingspunten voor farmaceutisch onderzoek (Roses, 2000). Dit hoofdstuk toetst die verwachtingen aan de huidige ontwikkelingen in de wetenschap en geeft in hoofdlijnen aan welk onderzoek nodig is om toepassing van de farmacogenetische kennis in de medische praktijk mogelijk te maken.

4.2 ONDERVERDELING FARMACOGENETICA

De farmacogenetica biedt verschillende mogelijkheden voor de ontwikkeling van een farmacotherapie ‘op maat’. In dit advies is de gebruikelijke indeling van farmacologie in farmacokinetiek en farmacodynamiek gevolgd en toegepast op de farmacogenetica.

De farmacokinetiek houdt zich bezig met geneesmiddelenresorptie, -distributie en -eliminatie, in dit advies beperkt tot de genetische variatie daarin. Een onderdeel hiervan is het metabolisme, de modificatie van een geneesmiddel onder invloed van bijvoorbeeld cytochroom P450. De kennis over de genetische aspecten van de farmacokinetiek leent zich naar de mening van de RGO voor toepassing in de praktijk (zie onder 4.3).

De farmacodynamiek houdt zich bezig met het effect van geneesmiddelen op hun aangrijpingspunt. Genetische variaties in de eiwitten waarop deze geneesmiddelen gericht zijn (doeleiwitten of receptoren) kunnen leiden tot variaties in gevoeligheid of zelfs ongevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen. Ook sommige ernstige bijwerkingen kunnen verklaard worden door genetische variaties.

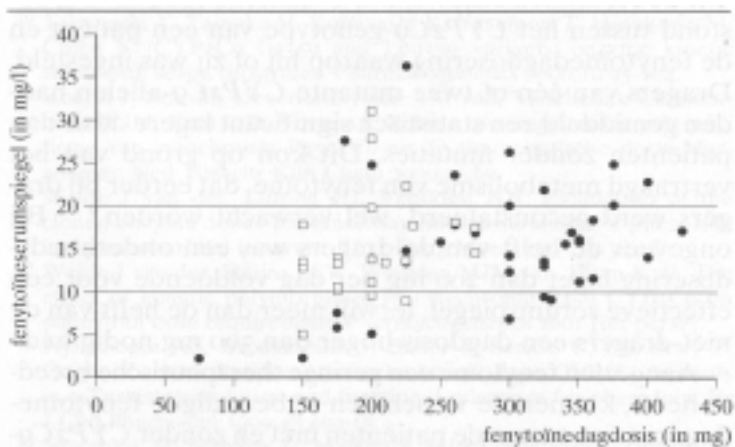
Het derde onderdeel van de farmacogenetica is het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen op basis van de toegenomen kennis over aangrijpingspunten of het metabolisme.

Deze onderdelen worden hieronder afzonderlijk besproken, met in het bijzonder aandacht voor de voorziene toepassing in de praktijk.

4.3 FARMACOKINETIEK

Geen mens is gelijk. Zo verschillen mensen onderling ook in de snelheid waarmee hun lichaam geneesmiddelen afbreekt. Individuele variaties in de snelheid van metabolisme leiden tot variaties in de bloedspiegels van geneesmiddelen. Voor de meeste geneesmiddelen geldt een gemiddelde afbraaksnelheid die mede bepalend is voor de dosering. Die afbraak of omzetting is afhankelijk van de activiteit van bepaalde metabole enzymen. Door genetische variatie in het metabolisme is de standaarddosering van sommige farmaca voor bepaalde personen niet geschikt. Zij breken het geneesmiddel veel sneller of veel langzamer af dan gemiddeld. Als men een duidelijke relatie weet te vinden tussen een bepaald polymorfisme voor een metabool enzym en de bijbehorende afbraaksnelheid van een geneesmiddel, zou per individu de optimale dosering van een geneesmiddel gekozen kunnen worden.

In het signalement Farmacogenetica besteedt de Gezondheidsraad ruimschoots aandacht aan die genetische basis voor de variatie in de omzetting van geneesmiddelen. Binnen de groep van enzymen die hiervoor verantwoordelijk is, onderscheidt men twee sub-groepen, te weten fase I - en fase II-enzymen. Onder invloed van fase I-enzymen (CYP-genen, cytochroom P450-enzymen) vindt oxidatie, reductie of hydrolyse plaats. Fase II-enzymen (bijvoorbeeld N-acetyltransferases) zorgen voor koppeling van het geneesmiddel of het geoxideerde product aan een andere component. Van beide groepen enzymen zijn reeds polymorfismen beschreven die het metabolisme vertragen dan wel versnellen. Een verband tussen genotype en het metabolisme van bepaalde geneesmiddelen staat dus al vast, zoals bijvoorbeeld blijkt uit de relatie tussen bepaalde CYP2C9-allelen en de benodigde dagdosering fenytoïne bij epilepsiepatiënten (zie figuur 1, met toestemming overgenomen uit Van der Weide, 2001). Het ligt voor de hand dit soort kennis in de praktijk toe te passen. Het onderzoek dat hiervoor noodzakelijk is wordt besproken in 4.6.



FIGUUR 1. Fenytoïnedagdosering, fenytoïneserumspiegel en *CYP2C9*-genotype van 60 patiënten met epilepsie: met het normale *CYP2C9*-genotype (●; n = 37) of drager van tenminste 1 mutant *CYP2C9*-allel (□; n = 23). De horizontale lijnen geven de onder- en bovengrens aan van het therapeutisch gebied van fenytoïne.

4.4 FARMACODYNAMIEK

Ongevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen kan bij bepaalde patiënten optreden door erfelijk bepaalde variaties in het doeleiwit. De volgende twee voorbeelden zijn overgenomen uit het GR-signalelement Farmacogenetica:

“..het cholesterolverlagend middel pravastatine.. wordt gebruikt ter vermindering van de kans op atherosclerose van de coronairvaten. Afhankelijk van de erfelijke aanleg (de aanwezigheid van verschillende allelen van het cholesteryltransferase-gen) treedt bij patiënten die het statine gebruiken, al dan niet remming van de atherosclerose op. Daardoor heeft bij naar schatting 16 procent van de Nederlandse bevolking het middel niet het beoogde effect. Andere genetische verschillen zijn mogelijk eveneens van belang voor de effectiviteit van statines. ...

Een ander voorbeeld van een doeleiwit is de bèta2-adrenerge receptor. Uit onderzoek naar de werkzaamheid van salbutamol en formoterol bij patiënten met astma is geconcludeerd dat polymorfismen in het gen voor de bèta2-adrenerge receptor een rol spelen. Het effect van deze middelen ... is bij patiënten met de zogenoemde arg16-vorm aanzienlijk hoger dan bij andere

patiënten. Nader onderzoek naar deze vorm is van belang, ook in verband met de werking van andere bèta2-agonisten.”

Een andere voorbeeld is trastuzumab (Herceptin), een monoklonaal antilichaam tegen HER2-antigenen op mammacarcinoomcellen, dat alleen toegepast mag worden als er een sterke HER2-overexpressie bestaat. Zelfs bij sterke overexpressie is het middel bij een aanzienlijk aantal patiënten onwerkzaam. Onderzocht zou kunnen worden of een (kwantitatieve) bepaling op basis van DNA-technieken (zoals FISH, dat al toegepast wordt) beter kan voorspellen wie de non-responders zijn dan de huidige immunocytochemische bepaling op HER2-antigenen.

De mogelijkheid om de (on)werkzaamheid van een middel bij een bepaalde patiënt te voorspellen, is een aantrekkelijk doel voor onderzoek, zeker als het gaat om kostbare middelen als trastuzumab. Het is echter nog lang niet duidelijk of de voordelen (voorkomen van ernstige bijwerkingen, doelmatiger voorschrijven van geneesmiddelen) opwegen tegen de nadelen (o.a. kosten) van bepalingen die uitgevoerd moeten worden om een betrouwbare voorspelling te kunnen doen. Men zal voor elk polymorfisme afzonderlijk moeten onderzoeken wat de voorspellende waarde is voor de werkzaamheid van een bepaalde stof bij individuele patiënten. Alleen al bij de huidig bekende polymorfismen betekent dit een zeer grote onderzoeksinspanning.

Genetische verschillen in eiwitten kunnen er ook toe leiden dat een geneesmiddel een normaal, fysiologisch proces verstoort. Dit kan bepaalde ongewenste, ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben, zoals hemolytische anemie bij gebruik van antimalariamiddelen. Kennis over de genetische basis voor dit soort bijwerkingen leent zich in principe voor klinische toepassing. Zo zouden middelen met ernstige bijwerkingen alsnog toepassing kunnen vinden op het moment dat men het risico op die bijwerking kan uitsluiten (door het vaststellen van de genetische variant). Een hypothetisch voorbeeld is chlooramfenicol, dat in 1:4000 tot 1:30.000 behandelingen een (meestal irreversibele) aplastische anemie met een hoge mortaliteit veroorzaakt. In verband met deze bijwerking wordt het middel in Nederland nog maar zelden oraal of parenteraal gebruikt, ofschoon het in de vijftiger jaren van de twintigste eeuw een populair antibioticum was. Er is op dit moment geen polymorfisme bekend dat deze bijwerking van chlooramfenicol kan voorspellen. Zo zijn er meer geneesmiddelen met zeldzame, ernstige bijwerkingen waarvan de genetische basis of een verband met een bepaald polymorfisme (nog) niet vaststaat. De zeldzaamheid van de ernstige bijwerkingen, het gebrek aan kennis over de moleculaire

achtergrond van veel bijwerkingen en het ontbreken van patiëntenmateriaal voor onderzoek maken het vrijwel onmogelijk om door middel van systematisch onderzoek voor bijwerkingen voorspellende polymorfismen te identificeren. De RGO verwacht dan ook niet dat de farmacogenetische kennis op dit deelgebied binnen de komende jaren toereikend zal zijn voor toepassing in de klinische praktijk, en wil derhalve benadrukken dat voortzetting van het fundamentele onderzoek in deze richting zeer gewenst is in verband met de veelbelovende toepassingen op de lange termijn.

4.5 ONTWIKKELING VAN GENEESMIDDELEN

Men verwacht dat de toegenomen farmacogenetische kennis belangrijke implicaties zal hebben voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals uiteengezet in het rapport Farmacogenetica van de Gezondheidsraad. Het is goed mogelijk dat in de toekomst werkzame stoffen geïdentificeerd zullen worden op basis van voorspelde interacties met receptoren die dankzij het genoomonderzoek zijn ontdekt. Ook zouden op grond van kennis over het genoom nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen gevonden kunnen worden. Een voorbeeld hiervan is het middel STI 571 (Gleevec) dat momenteel geïntroduceerd wordt als geneesmiddel bij chronische myeloïde leukemie. Een ander voorbeeld is het Nederlandse onderzoek naar de signaaltransductie-cascade die o.a. betrokken is bij familiale adenomateuze polyposis (Fodde, 2001). De mutatie bij familiale adenomateuze polyposis blijkt te leiden tot een ongewenste interactie tussen eiwitten die de celdeling reguleren. Dit is een aangrijpingspunt voor een mogelijke farmacologische behandeling van coloncarcinoom. Met behulp van virtuele driedimensionale modellen van de betrokken eiwitten kon afgeleid worden welke stoffen de eiwitinteractie verhinderen. Inmiddels wordt onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van deze stoffen in diermodellen.

Deze voorbeelden hebben twee aspecten gemeen: de ontrafeling van het oorzakelijk mechanisme van de aandoening dankzij langdurig fundamenteel onderzoek naar de genetische basis (zowel op DNA- als eiwitniveau) en de beschikbaarheid van een “stoffenbank” waarin naar potentiële geneesmiddelen gezocht kan worden op geleide van een bepaalde gewenste moleculaire structuur.

De voorbeelden roepen de vraag op of en hoe het behalen van dergelijke successen dient te worden bevorderd. De rol van bioinformatica is duidelijk: voor de virtuele driedimensionale weergave van eiwitten, de identificatie van aangrijpingspunten en het zoeken in databanken is dit vakgebied essentieel. De RGO verwacht dat van de huidige intensivering van het genoomonderzoek

(met inbegrip van het eiwitonderzoek) voldoende impuls zal uitgaan om ook in de toekomst nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te identificeren. Men kan echter nu al voorspellen dat het vinden van specifieke behandelingen in eerste instantie alleen voor beperkte patiëntenpopulaties relevant zal zijn. Evenals de Gezondheidsraad wil ook de RGO er op wijzen dat deze ontwikkeling zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van een aanzienlijk aantal geneesmiddelen voor kleine (genetisch gedefinieerde) groepen patiënten, hetgeen bijvoorbeeld de evaluatie van de klinische werkzaamheid van deze middelen zal bemoeilijken.

4.6 VERKENNING VAN TOEPASSING IN DE PRAKTIJK

De huidige ontwikkelingen overziend concludeert de RGO dat in de praktijk de identificatie van nieuwe geneesmiddelen op geleide van kennis over het genoom al plaatsvindt. De stimulering van het fundamentele onderzoek op het gebied van genomics die inmiddels is ingezet, zal ongetwijfeld leiden tot meer van dergelijke ontdekkingen. Echter, het indicatiegebied van deze nieuwe geneesmiddelen is vooralsnog klein, de ontwikkelkosten zijn hoog.

Het voorspellen van individuele ongevoeligheid of overgevoeligheid voor bepaalde farmaca is een toepassing die voor veel middelen waarschijnlijk nog ver van de praktijk ligt, ofschoon deze toepassing wel aantrekkelijk is, in het bijzonder voor kostbare geneesmiddelen. De RGO voorziet dat binnen de beschreven richtingen van de farmacogenetica het onderzoek naar geneesmiddelenmetabolisme de grootste implicaties voor de medische praktijk kan hebben. Het zou mogelijk moeten zijn patiënten met een vertraagd metabolisme te identificeren door middel van genotypering voor bepaalde enzymen (Van der Weide, 2001). Als men zo'n mutatie vóór de behandeling vaststelt, kan de dosering bij aanvang van de medicatie aangepast worden. Voor sommige groepen farmaca betekent dit een effectievere wijze van instelling op het geneesmiddel.

Om dosisaanpassing op grond van genotypering in de praktijk mogelijk te maken is onderzoek nodig bij grotere groepen patiënten dan tot nu toe het geval is. Het onderzoek moet antwoord geven op de vraag in hoeverre een bepaald genotype voorspellend is voor het metabolisme van bepaalde geneesmiddelen bij individuele patiënten. Daarbij zal tevens de kosten-effectiviteit van genotypering t.b.v. dosisaanpassing beoordeeld moeten worden.

De RGO ziet mogelijkheden voor onderzoek naar (de toepassing van) bestaande geneesmiddelen die door hun bijwerkingen of moeizame dosering in onbruik zijn geraakt en die vervangen zijn door nieuwe (duurdere) middelen.

Het gaat hierbij om middelen waarvan de bijwerkingen berusten op de genetische variaties in het metabolisme. De benodigde genotypering kan door middel van op PCR gebaseerde analyse relatief eenvoudig en tegen lage kosten worden uitgevoerd. In een aantal laboratoria is deze techniek voorhanden. Bestaande, goedkope geneesmiddelen zouden op deze manier opnieuw of meer efficiënt in gebruik kunnen worden genomen. In de volgende paragraaf zijn enkele voorbeelden uitgewerkt.

4.6.1 DENKBEELDIGE TOEPASSINGEN

De volgende geneesmiddelen zijn relatief goedkoop, maar zijn om diverse redenen niet langer het middel van eerste keuze. Aangegeven wordt hoe genotypering zou kunnen leiden tot een efficiëntere toepassing van deze middelen. Benadrukt wordt dat het hier om *voorbeelden* gaat.

4.6.2 CODEÏNE

Codeïne behoort tot de analgetica en wordt door de meeste mensen omgezet in morfine via oxidatie door CYP2D6. Codeïne geeft minder aanleiding tot gewenning en psychische afhankelijkheid dan morfine en is een zeer goedkoop, effectief middel. Het heeft als nadeel dat het obstiperend effect sterk is. Bovendien zet een deel van de bevolking (5-10%) codeïne veel langzamer om in het meer actieve morfine, waardoor de standaard dosering geen effect heeft. Een ander deel van de bevolking (1-10%) zet codeïne juist veel sneller om dan gemiddeld, waardoor bij standaarddoseringen ernstige bijwerkingen optreden, die zelfs letaal kunnen zijn.

Deze verschillen in metabolisme zijn te wijten aan genetische verschillen in het CYP2D6-gen. Als deze genetische verschillen getypeerd zijn, kunnen patiënten op geleide van hun genotype (indicator voor de snelheid van het metabolisme) ingesteld worden op een optimale dosis. De verwachting is dat het middel op die manier zonder grote risico's gebruikt worden, bijvoorbeeld bij palliatieve pijnbestrijding.

4.6.3 NORTRYPTILINE EN ANDERE GENEESMIDDELEN VAN DIT TYPE

Nortryptiline is een tricyclisch antidepressivum (TCA) met licht sedatieve werking. Het remt de synaptische heropname van norepinefrine en in geringere mate ook die van serotonine. Daarnaast heeft het antihistaminerge en anticholinerge eigenschappen. Nortryptiline wordt gebruikt bij depressies, vooral die met vitale kenmerken waarbij remming een belangrijke rol speelt. Door de vele bijwerkingen (droge mond, tachycardie, tremoren, slapeloosheid, etc.) en de variabiliteit in snelheid van metabolisme (5-10% langzaam, 1-10%

snel, rest gemiddeld) dient de dosering per individu te worden ingesteld. Hierbij begint men met een lage dosering die met stappen wordt opgebouwd tot de juiste dosering is bepaald. Nortryptiline wordt evenals codeïne omgezet door CYP2D6. Op basis van genotypering van de patiënt moet het mogelijk zijn al bij aanvang van de behandeling met nortryptiline de juiste dosering te geven. Hiermee wordt een geleidelijke opbouw, die vele dagen tot weken kan duren (met langdurige hospitalisatie), mogelijk vermeden. Kosten-effectiviteitsonderzoek is nodig om vast te stellen of hierdoor de kosten voor de gezondheidszorg worden verlaagd.

4.6.4 ISONIAZIDE (INH)

Isoniazide is een middel dat veel gebruikt wordt bij de bestrijding van tuberculose. Het wordt op steeds grotere schaal voorgeschreven bij omslag van de Mantoux-test en/of na blootstelling aan open tuberculose. Het aangrijpingspunt is de synthese van mycolzuur, een essentieel bestanddeel van de celwand van tuberkelbacillen. Isoniazide wordt in de lever gedeeltelijk geacetyleerd door N-acetyltransferase (NAT2). De snelheid waarmee dit plaatsvindt is individueel en genetisch bepaald (40-70% van de westerse bevolking is een langzame acetylerder). Omdat isoniazide zich verdeelt over weefsels en lichaamsvloeistoffen (waaronder liquor), leidt een niet-aangepaste dosering bij langzame acetylering tot neurologische stoornissen (sufheid, concentratie-stoornissen, polyneuropathie) en onvoldoende compliance: veel mensen stoppen de kuur voortijdig door bijverschijnselen als sufheid. Als met behulp van genetisch onderzoek kan worden bepaald welk individu een langzame acetylerder is en wie niet, kan de dosis worden aangepast. Dit zal leiden tot minder bijwerkingen en daarmee zal ook de compliance omhoog gaan. Het verhogen van de compliance is een belangrijk bijkomend aspect, omdat dit de kans op het ontstaan van resistentie bij de tuberkelbaciël vermindert.

4.6.5 MERCAPTOPYRINE EN AZATHIOPRINE

Mercaptopurine en azathioprine worden gebruikt bij de behandeling van acute leukemiën (zowel remissie-inductie als onderhoudstherapie), chronische myeloïde leukemie en bij transplantaties en immuunziekten. Mercaptopurine en azathioprine zijn purine-antagonisten. Zij werken als antimetaboliët en grijpen in in de synthese van nucleïnezuuren in prolifererende cellen. De bijwerkingen voor beide geneesmiddelen zijn ernstig: beenmergsuppressie, maagdarfstoornissen. Beide geneesmiddelen worden afgebroken door thiopurinemethyltransferase (TPMT). Door genpolymorfismen verschilt de activiteit van dit enzym per individu. Bij 10 % van de bevolking bestaat een verminderde afbraak en bij 0,3 % vindt in het geheel geen afbraak plaats van mercaptopurine

en azathioprine. Dosering van deze geneesmiddelen is dan ook individueel bepaald en varieert sterk van persoon tot persoon. Individuele bepaling van de optimale dosis en de frequentie van de dosering op basis van genotypering van het TPMT-gen zal het aantal en de duur van de ziekenhuisopnames verkleinen respectievelijk verkorten en daarmee kostenbesparend werken.

Omdat één enzym (zoals CYP2D6) het metabolisme van meerdere geneesmiddelen kan beïnvloeden, heeft een genotypering implicaties voor de dosering van meerdere middelen. Herinvoering van geneesmiddelen die in het verleden omwille van de vele bijverschijnselen in onbruik zijn geraakt zal enige aandacht in de opleiding van artsen en in de voorlichting aan patiënten behoeven. Onderzoek zal nodig zijn om aan te tonen dat deze middelen weer veilig voorgeschreven kunnen worden op geleide van het genetisch profiel van de individuele patiënt.

4.7 MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN

Binnen de farmacogenetica speelt de discussie over de betekenis van het hebben van een bepaald ‘geneesmiddelen-polymorfisme’ (Nebert, 2001). In sommige publicaties wordt het bepalen van iemands ‘geneesmiddelen-polymorfismen’ om een optimale dosering vast te stellen, beschouwd als een vorm van erfelijkheidsonderzoek. Het signalement van de Gezondheidsraad bevat een hoofdstuk over consequenties voor verzekeraarbaarheid en aanstellingen en over voorlichting aan patiënten.

Het bepalen van polymorfismen om een geneesmiddel optimaal te kunnen doseren is volgens de Raad in veel gevallen vergelijkbaar met bijvoorbeeld de bepaling van de stollingsstatus bij iemand die ingesteld wordt op anticoagulantia. Toch kan kennis over het hebben van een bepaald polymorfisme een onbedoeld bijeffect hebben, namelijk informatie over bijvoorbeeld een verhoogd risico op een ernstige aandoening. Zo is een associatie aangetoond tussen bepaalde polymorfismen voor het NAT2-gen en een verhoogd risico op blaaskanker bij blootstelling aan bepaalde stoffen. Deze kennis kan voor de betrokkenen negatieve gevolgen hebben, zowel psychologische als t.a.v. de verzekeraarbaarheid. Dit fenomeen kan op termijn de toepassing van de farmacogenetica in de praktijk in de weg staan.

Om een deel van de mogelijke bezwaren te ondervangen stelt de Raad voor dat de overheid (zo nodig in Europees verband) zorgt voor regelgeving die ongewenste bijeffecten van kennis over iemands genotype tegengaat. In het kader van de het Programma evaluatie regelgeving gezondheidszorg van ZonMw kan gezien worden in hoeverre de huidige regelgeving voldoet. De

minister van VWS heeft ZonMw daarover al geconsulteerd (VWS, TK 27 543, nr. 2, paragraaf 4.3.1). Gezien de snelle ontwikkelingen op het gebied van genomics dient zo'n evaluatie op gezette tijden herhaald te worden. Als blijkt dat de regelgeving aangepast moet worden, dient het gebruik van patiëntengegevens voor wetenschappelijk onderzoek mogelijk te blijven.

4.8 NIEUWE MOGELIJKHEDEN VOOR THERAPIE EN VACCINONTWIKKELING

Recente ontwikkelingen brengen toepassingen van genomics binnen handbereik die ten tijde van de adviesaanvraag nog veraf leken. Het meest duidelijke voorbeeld is de gentherapie. Enerzijds spreekt gentherapie tot de verbeelding, omdat in principe genezing van monogenetische aandoeningen mogelijk wordt die op dit moment nog niet behandeld kunnen worden. Anderzijds baren onvolkomenheden in de experimentele therapie nog zorgen, zoals bleek uit het overlijden van een patiënt in de Verenigde Staten tijdens een trial voor een bepaalde vorm van gentherapie.

Een grote barrière in de weg naar klinische toepassing waren de problemen met virale vectoren, die in het lichaam van de ontvanger afweerreacties kunnen oproepen. In diermodellen blijkt dat deze afweerreactie ernstige gevolgen kan hebben, maar ook dat de afweer een aanvankelijk geslaagde transfectie ongedaan kan maken. Het product van het ingebrachte DNA is dan niet langer aantoonbaar, laat staan klinisch actief. Problemen rond de veiligheid en efficiëntie van virale vectoren staan een grootschalige toepassing in de kliniek nog steeds in de weg.

Inmiddels zijn non-virale plasmid DNA-vectoren ontwikkeld, waarmee in Nederland ervaring wordt opgedaan in klinische trials (fase II/III). Voorlopige resultaten van dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek laten zien dat deze vectoren niet toxisch zijn en milde bijwerkingen hebben. Ofschoon de definitieve resultaten moeten worden afgewacht, lijkt de toepassing van non-virale vectoren in de praktijk haalbaar.

Het gaat in het bovengenoemde voorbeeld om het inbrengen van een gen voor een angiogenetische groeifactor bij diabetespatiënten met perifeer vaatlijden. Het doel hiervan is de vaatgroei te stimuleren en op die manier de complicaties van perifere vaatafsluitingen te voorkomen. Dit is een wezenlijk andere vorm van gentherapie dan het herstellen van een aangeboren gendefect. De innovatieve techniek is nauw verwant aan farmacotherapie en leent zich waarschijnlijk voor een veel bredere toepassing dan de 'klassieke' gentherapie voor gendefecten. De RGO is dan ook van mening dat de verdere ontwikkeling van deze techniek gestimuleerd moet worden. Toepassingsgericht onderzoek

op dit gebied past echter maar zeer ten dele in de onderzoekthema's die als uitgangspunt gediend hebben voor de nationale strategie genomics. Op dit moment wordt het onderzoek gefinancierd uit eerste geldstroom, NWO en de Nederlandse Hartstichting. De Raad beveelt aan ruimte te scheppen voor financiering van translationeel onderzoek, d.w.z. onderzoek gericht op de klinische toepassing van non-virale DNA-vectoren, bijvoorbeeld in het fundamenteel-strategische Innovatiegericht Onderzoeksprogramma (IOP) Genomics. Ten slotte voorziet de RGO dat genomics ook een toepassing zal vinden in de ontwikkeling van vaccins. Twee vormen van toepassing zijn denkbaar. Ten eerste biedt het grootschalige onderzoek van het genoom van pathogenen zoals de malariaparasiet een mogelijkheid om genproducten te identificeren waartegen vaccins gericht kunnen worden. Een andere weg is om via recombinant technologie DNA in te brengen in bacteriën die niet ziekteverwekkend zijn (bijvoorbeeld lactobacillus) zodat deze onschuldige bacteriën epitopen ('herkenningspunten') van een ziekteverwekker tot expressie gaan brengen. Deze gemodificeerde bacteriën kunnen gebruikt worden voor vaccins. Ofschoon deze toepassing mogelijk verder van de praktijk staat dan gentherapie, zal de ontwikkeling waarschijnlijk zeer snel gaan. Gezien de grote mogelijkheden (zoals wellicht de ontwikkeling van een vaccin tegen malaria) meent de RGO dat onderzoek in deze richting ondersteuning verdient.

5 ERFELIJKE ZIEKTEN OP VOLWASSEN LEEFTIJD

Met ‘erfelijke ziekten op volwassen leeftijd’ heeft de RGO het oog op aandoeningen met een reeds bekende monogeen erfelijke component waarvan de consequenties voor de persoon in kwestie zich pas op volwassen leeftijd voordoen. Het zijn de aandoeningen waarvoor de patiënt in eerste instantie naar bijvoorbeeld de internist wordt doorverwezen, als het al tot een doorverwijzing komt. De Raad beperkt zich in dit hoofdstuk tot aandoeningen waarbij preventieve of therapeutische interventies mogelijk zijn.

5.1 GENEN ALS RISICOFACITOR: BORSTKANKER ALS VOORBEELD

Bij steeds meer aandoeningen worden mutaties geïdentificeerd die leiden tot het optreden van symptomen of die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op de aandoening. Een bekend voorbeeld is borstkanker (Devilee, 2000). In de loop der jaren zijn diverse factoren geïdentificeerd die gepaard gaan met een verhoogd risico op borstkanker, zoals het gebruik van hormonale substitutie of een vroege menarche en een late menopauze. Ook het hebben van familieleden met borstkanker bleek een risicofactor te zijn. Bij 3 tot 5% van alle borstkankerpatiënten is sprake van een autosomaal dominant overervingspatroon met incomplete penetrantie⁷.

Het grootste deel van deze erfelijkheid wordt verklaard door mutaties in één van de twee tumorsuppressorgenen BRCA1 en BRCA2. Zo’n mutatie leidt tot functionele inactivatie van het gen. Het is overigens goed mogelijk dat nog onbekende mutaties in andere genen bijdragen aan het optreden van borstkanker. Sinds 1995 is het in Nederland mogelijk een DNA-test op mutaties in BRCA1 en BRCA2 te laten doen. De uitslag van die test is van belang voor vrouwen bij het afwegen van preventieve interventies (intensieve controle of profylactische borstampuatie). Een belangrijke vraag is dan hoe ver men moet gaan in het opsporen van mutaties in deze genen. Voor BRCA1 en BRCA2 is inmiddels duidelijk dat dit alleen zinvol is bij zeer jonge patiënten of in families waarin op grond van meerdere gevallen van borstkanker al een sterk verhoogd risico voorspeld kan worden.

⁷ Penetrantie: de frequentie waarin een genotypische verandering tot uiting komt in het fenotype. Een lage penetrantie wil zeggen dat het hebben van een bepaalde mutatie in een relatief klein aantal mensen tot merkbare symptomen leidt.

5.2 GENETISCHE SCREENING

Nu de kennis over het genoom toeneemt, speelt steeds vaker de vraag of men diagnostiek op DNA-niveau moet inzetten om in beginsel gezonde personen te onderzoeken op een erfelijke aanleg voor bepaalde aandoeningen. Dat kan in principe op twee niveaus plaatsvinden: familieonderzoek naar aanleiding van een patiënt met een bepaalde erfelijke aandoening, of bevolkingsonderzoek. Het doel is het vroegtijdig opsporen van de aandoening ten einde optimaal (preventief) te kunnen (be)handelen. Een beslissing om over te gaan tot genetische screening dien zeer weloverwogen genomen te worden, op basis van gedegen onderzoek, en een kritische houding daarin is gerechtvaardigd (Vineis, 2001). Dit hoofdstuk gaat in op het wetenschappelijk onderzoek dat nodig is om een dergelijke beslissing te kunnen nemen.

5.3 CRITERIA VOOR GENETISCHE SCREENING

Het aanbieden van DNA testen roept om diverse redenen zorgen op in de maatschappij.

Vroege opsporing van erfelijke aandoeningen, middels een genetisch onderzoek, kan leed voorkomen en reduceren, het kan mensen handelingsopties bieden, maar het kan ook leed en onzekerheid veroorzaken. De mogelijkheid tot stigmatiseren of discrimineren op basis van een testuitslag is niet denkbeeldig. Verder zijn in de laboratoriumsituatie testen mogelijk op ziektes waarvoor (nog) geen interventie bestaat, maar ook op ziektes die zich uiteindelijk helemaal niet manifesteren. De minister van VWS heeft in haar nota Toepassing van de genetica in de gezondheidszorg (VWS, TK 27 543, nr. 2) al aangegeven dat diagnostiek reëel uitzicht moet bieden op gezondheidswinst, en dat nieuwe methoden van DNA-onderzoek en genetische screening niet direct vanuit het laboratorium in de gezondheidszorg moeten worden geïntroduceerd. Er moet aan een aantal criteria worden voldaan voordat een bepaalde erfelijke aandoening in aanmerking kan komen voor genetische screening in de vorm van familieonderzoek of bevolkingsonderzoek. Deze criteria zijn beschreven in het rapport 'Genetische screening' van de Gezondheidsraad uit 1994 (zie lijst van criteria; Gezondheidsraad, 1994/2).

Lijst van criteria waaraan een programma voor genetische screening moet voldoen:

1. Een genetisch-screeningsprogramma moet een gezondheidsprobleem betreffen of een conditie die daartoe kan leiden bij de onderzochte of diens nageslacht.
2. De doelgroep van het screeningsprogramma moet duidelijk zijn omschreven.
3. Het doel van het programma moet zijn de deelnemers in staat te stellen kennis te nemen van de aanwezigheid dan wel het risico op een aandoening of dragerschap, en naar aanleiding daarvan een beslissing te nemen.
4. Er moeten voor de deelnemers zinvolle handelingsopties zijn.
5. Deelname aan een genetisch-screeningsprogramma moet geheel vrijwillig zijn en plaatsvinden op basis van toestemming waaraan goede informatie ten grondslag ligt.
6. Er moet goede en begrijpelijke voorlichting voor de doelgroep zijn.
7. Er moet een voor het doel van de screening geschikte testmethode zijn.
8. Er moeten voldoende faciliteiten voor vervolgonderzoek, voor het uitvoeren van de gekozen handelingsopties en voor voorlichting en ondersteuning van de deelnemers zijn.
9. Er moeten afdoende maatregelen zijn genomen om bij de omgang met en de opslag van medische gegevens en het celmateriaal de persoonlijke levenssfeer van de deelnemers te beschermen en hun rechten ten aanzien van hun persoonsgegevens en celmateriaal te respecteren.
10. Als in het kader van de screening wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, moeten de deelnemers ook ten aanzien van dit aspect vooraf goed zijn geïnformeerd.
11. Er dient te zijn voorzien in een voortdurende kwaliteitsbewaking van de werkzaamheid, doelmatigheid en veiligheid van de testprocedure en eventuele vervolgacties, en van de voorlichting aan en ondersteuning van de deelnemers.
12. Bij weging van de voor- en nadelen voor de deelnemers aan het programma moet de balans duidelijk naar de zijde van de voordelen uitslaan. Ten behoeve van deze weging moet degene die een screeningsprogramma voorstelt informatie leveren over:
 - a. de prevalentie van de ziekte of aandoening in de doelgroep;
 - b. het natuurlijk beloop en de variatie in de ernst van de aandoening;

- c. de doelgroepen die voor het onderzoek in aanmerking komen en de overwegingen die hebben geleid tot de keuze van de voorgestelde doelgroep en het voorgestelde tijdstip in het leven om de test uit te voeren;
- d. de specificiteit, sensitiviteit en voorspellende waarde van de te gebruiken testmethode en de belasting die het onderzoek voor de deelnemers zal meebrengen;
- e. de handelingsopties indien een gezondheidsprobleem of dragerschap is aangetoond;
- f. de tijd die de procedure laat voor het overwegen en eventueel uitvoeren van de gekozen handelingsoptie;
- g. de mogelijke, zowel gunstige als ongunstige, psychologische, maatschappelijke en andere gevolgen van aanbod en eventuele deelname of niet-deelname aan de screening voor de te onderzoeken persoon en diens familieleden of voor groepen in de samenleving;
- h. de kans op foutieve uitslagen, de mogelijke gevolgen daarvan voor de deelnemers en de maatregelen die zijn genomen om eventuele schade ten gevolge daarvan te beperken;
- i. de waarborgen die er zijn om te voorkómen dat deelnemers ongerechtvaardigde belemmeringen ondervonden van hun deelname of niet-deelname aan het screeningsprogramma of vervolgonderzoek bij de toegang tot arbeid of particuliere verzekering
- j. de kosten die verbonden zijn aan de screening en aan het realiseren van de vereiste infrastructuur.

De Raad maakt bij deze criteria de kanttekening dat maatregelen ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer (waar punt 9 op doelt) belemmerend kunnen zijn voor het wetenschappelijk onderzoek naar de aandoening waarop gescreend wordt (genoemd in punt 10). Verschillende wetten (Wet op de Geneeskundige behandelovereenkomst, WGBO; Wet Bescherming Persoonsgegevens, WBP) alsmede vigerende regelingen over het gebruik van lichaamsmateriaal waarover wetgeving in voorbereiding is, maken het secundair gebruik van bestaande gegevens en opgeslagen lichaamsmateriaal moeilijk, terwijl dit zeer goed gebruikt zou kunnen worden ter evaluatie van het klinisch gebruik van genetische informatie.

De Raad vindt dat bij de maatregelen ter bescherming van de privacy de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek gewaarborgd moeten zijn. Het is nodig dat bestaande gegevens kunnen worden ontsloten en gekoppeld,

ook daar waar het doel van de oorspronkelijke gegevensverzameling anders was, ten behoeve van de wetenschappelijke vraagstelling: welk gebruik van genetische informatie kan nuttig en verantwoord zijn? In zijn algemeenheid is het immers het wetenschappelijk onderzoek dat de gegevens levert die nodig zijn om te beslissen of screening (nog) zinvol is dan wel of tot een andere vorm van screening moet worden overgegaan.

5.4 DILEMMA'S BIJ TOEPASSING IN DE PRAKTIJK

De toepassing van kennis over erfelijke aandoeningen in de vorm van genetisch onderzoek zal in de praktijk een aantal dilemma's oproepen. Een deel daarvan zal alleen opgelost kunnen worden door keuzes te maken en die vast te leggen in wettelijke regels (bijvoorbeeld het solidariteitsbeginsel voor ziektekostenverzekeringen). Voor een ander deel van de dilemma's kan wetenschappelijk onderzoek bijdragen aan een oplossing. Om te illustreren welke vragen en dilemma's zich kunnen voordoen als men over wil gaan tot genetisch onderzoek, worden hieronder vier casussen behandeld: hemochromatose, familiale hypercholesterolemie, familiale mediterrane koorts en Factor V Leiden. Voor deze casussen is gekozen omdat ze monogenetisch zijn (d.w.z. een Mendeliaanse overerving vertonen), omdat ze pas op de late kinderleeftijd of volwassen leeftijd tot uiting komen, een hoge prevalentie hebben en zich lenen voor een preventieve of therapeutische interventie. Per casus worden de frequentie van (dragerschap van) de gemuteerde genen, de wijze van overerven, de bevolkingsgroep waarin de mutatie voorkomt, de relatie genotype-fenotype (waaronder penetrantie), de diagnostische methoden en de mogelijkheden voor behandeling en/of preventie beschreven. Vervolgens worden in een beschouwing enkele karakteristieke dilemma's genoemd. Aan de hand daarvan wordt duidelijk gemaakt welk onderzoek op de korte en middellange termijn nodig is om een verantwoorde toepassing van kennis over deze categorie aandoeningen in de praktijk mogelijk te maken.

Casusbeschrijving 1: Primaire hemochromatose

Primaire hemochromatose wordt veroorzaakt door een verhoogde ijzerresorptie in de darm, waardoor cumulatieve ijzerstapeling optreedt in vooral lever en pancreas. Bij personen met hemochromatose is het ferritinegehalte in het serum verhoogd, maar vooral een persistent verhoogde ijzerverzadiging van het transferrine (>60% bij mannen en >50% bij vrouwen) is suggestief voor hemochromatose.

Hemochromatose is onder te verdelen in primaire en secundaire hemochromatose. Bij de secundaire vorm is ijzerstapeling het gevolg van een andere oorzaak dan genetische aanleg. Aan de primaire vorm ligt een genetische oorzaak ten grondslag. De primaire vorm, ook wel hereditaire hemochromatose of hemochromatose (HC) genoemd, is de vorm waar deze casusbeschrijving over gaat.

Hemochromatose is een aandoening waar wereldwijd veel onderzoek naar wordt verricht. In Nederland bestaat inmiddels een patiëntenvereniging voor en van hemochromatose patiënten, de Hemochromatose Vereniging Nederland (HVN)⁸. De vereniging is opgericht om patiënten van dienst te zijn en hen te vertegenwoordigen bij artsen en overheden.

Het ziektebeeld van HC is zeer divers. Mensen met HC kunnen jarenlang klachtenvrij zijn. Onbehandelde HC kan leiden tot o.a. chronische vermoeidheid, artralgieën en artrose (gewrichtsklachten), hartritmestoornissen, diabetes, afwijkende leverfuncties, decompensatio cordis (hartklachten) en/of impotentie. In een later stadium ontwikkelt zich, indien onbehandeld, bij de meerderheid van patiënten een levercirrose, waarvan ca. 10% ontaardt in een veelal fataal hepatocellulair carcinoom. Door de diversiteit in het ziektebeeld en het optreden van veelal vage klachten in het beginstadium is de diagnose voor HC moeilijk te stellen. De waarde van genetisch onderzoek is dat deze afloop beter voorspeld kan worden.

Frequentie van voorkomen:

In Nederland zijn nog geen studies gedaan naar de prevalentie van HC, maar afgaand op een aantal buitenlandse studies zijn in Nederland 1:200 à 400 mensen (in totaal circa 40.000 mensen) homozygoot voor HC (Gezondheidsraad, 1999/21). 1 op de 10 à 12 inwoners is heterozygoot, deze groep is drager van de erfelijke eigenschap.

⁸ www.hemochromatose.nl

Wijze van overerven:

De wijze van overerven van HC is autosomaal recessief.

Bevolkingsgroep waarin de mutatie voorkomt:

Hemochromatose komt het meest voor bij blanke mensen.

Genotype versus fenotype:

60 tot 90 % van de gevallen van klinisch herkende HC wordt vermoedelijk veroorzaakt door een mutatie in het op chromosoom 6 gelegen HFE-gen (voorheen HLA-H). Bij deze mutatie is sprake van een vervanging van het 282e aminozuur cysteïne door tyrosine. Een tweede mutatie, waarbij aminozuur 63, histidine, wordt vervangen door aspartaat, kan vermoedelijk alleen in combinatie met de eerst genoemde mutatie leiden tot HC. Waarschijnlijk bestaan er nog meer mutaties die leiden tot HC, aangezien bij sommige patiënten met HC geen bekende mutatie kan worden vastgesteld. De penetrantie van het genotype is tot nu toe onduidelijk: men schat dat niet meer dan 50 tot 70 procent van de mannelijke en 40 procent van de vrouwelijke homozygoten daadwerkelijk ziekteverschijnselen krijgt. Een zeer recente publicatie meldt zelfs dat minder dan 1% van de homozygoten een volledig klinisch beeld ontwikkelen (Beutler, 2002).

Diagnostische methoden:

De DNA-mutaties zijn vrij eenvoudig te bepalen via een PCR-reactie en het gebruik van restrictie-enzymen. De genetische test voor hemochromatose kan inmiddels in Nederland door elke medicus aangevraagd worden.

Vroegdiagnostiek is eveneens eenvoudig uit te voeren door de ijzerstapeling in het bloed aan te tonen met een of meer biochemische tests. De bepaling van de ijzerverzadigingsfractie heeft daarbij de voorkeur. Het nemen van een leverbiopsie wordt gebruikt voor het bepalen van de prognose bij patiënten met klinische verschijnselen van HC.

Mogelijkheden voor behandeling en/of preventie:

De behandeling van een HC-patiënt is vrij eenvoudig. Acute ont-ijzering heeft hierbij de hoogste prioriteit. Dit wordt bereikt door frequent aderlaten (initieel tot 2 maal per week 500 ml bloed en vervolgens 1x per 4-6 weken). Hiermee verdwijnen de meeste klachten tenzij al een vergevorderde levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom is ontstaan.

Door met de behandeling te beginnen alvorens de ijzeroverbelasting een ernstige vorm heeft aangenomen, kan men de complicaties van HC zoals

levercirrose, primaire leverkanker, suikerziekte en schade aan gewrichten of hart voorkomen.

Beschouwing bij casus 1

HC is zowel te voorkomen als te behandelen en is een goed voorbeeld van een aandoening die met een genetische test geïdentificeerd kan worden voordat de klachten ontstaan. Echter, slechts een fractie van het geschatte aantal homozygoten in Nederland is gediagnosticeerd als HC-patiënt. Dit komt met name doordat de eerste gezondheidsklachten bij mensen met HC nogal divers zijn, en doordat HC-patiënten jarenlang klachtenvrij kunnen zijn.

Het is mogelijk dat bij screening op HC de verhouding tussen kosten en effectiviteit voor bepaalde subgroepen gunstig tot zeer gunstig kan liggen (Allen, 1999). Mensen die voorheen moesten worden behandeld voor complicaties van hemochromatose als levercirrose, primaire leverkanker, suikerziekte en schade aan gewrichten of hart zouden dan slechts preventieve aderlating hoeven te ondergaan. De kosten van het aderlaten zou men kunnen reduceren door HC patiënten toe te laten als bloeddonor (Gezondheidsraad, 1999/21). Onderzoek zal moeten uitwijzen of de kosten om de homozygoten binnen de samenleving te identificeren en preventief te behandelen inderdaad lager zijn dan de kosten die gemaakt worden bij de behandeling van de complicaties van HC. Bij het maken van de afweging om te gaan screenen op hemochromatose moet men niet alleen rekening houden met het kostenaspect, maar ook met de belangen van het individu. Gezien de goede mogelijkheden voor preventie van complicaties zou vroeg gediagnosticeerde HC geen aanleiding mogen zijn voor ‘genetische discriminatie’ (bijvoorbeeld premieverhoging of uitsluiting van verzekeringen). Onderzoek is nodig om te achterhalen in hoeverre de huidige Nederlandse en Europese wet- en regelgeving hierin voorziet.

De Gezondheidsraad stelt in zijn signalement “Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte” dat vroege opsporing alleen zinvol lijkt te zijn via familieonderzoek bij eerstegraads familieleden van HC patiënten. De centrale vraag is of DNA-diagnostiek daarbij noodzakelijk is. Op dit moment heeft een tweesporenbeleid de voorkeur: bij de indexpatiënt vindt na de biochemische bepaling ook mutatie-onderzoek plaats. Niet bij alle HC-patiënten kan een mutatie vastgesteld worden. Bij de familieleden van die patiënten zal periodiek biochemisch onderzoek nodig zijn. Dat kan in de toekomst veranderen, als de relatie tussen fenotype en genotype bij HC duidelijker wordt en als nieuwe mutaties ontdekt worden die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van HC. Overigens werd in recent onderzoek uit de Verenigde Staten een veel lagere penetrantie van HC gevonden dan werd aangenomen (Beutler, 2002). De RGO

beveelt aan de genotype-fenotype relatie te onderzoeken en daarbij in te gaan op de onzekerheden die ook de Gezondheidsraad al in zijn rapport over HC signaleerde.

Een aspect dat nader onderzoek verdient is het synergistische effect van HC en chronische leveraandoeningen (bijvoorbeeld ten gevolge van hepatitis B infectie), leidend tot een versnelde achteruitgang van de leverfunctie. Wellicht zou een vroege behandeling van HC bij patiënten met een chronische leverziekte de achteruitgang in de leverfunctie kunnen tegengaan. Kennis over de rol van het genotype kan toegepast worden in onderzoek naar de interactie tussen (dragerschap voor) HC en het beloop van chronische leverziekten. Dergelijk onderzoek zou retrospectief uitgevoerd kunnen worden op reeds beschikbaar materiaal, vastgelegd in het Pathologisch-anatomisch landelijk geautomatiseerd archief (PALGA). De Raad signaleert hier een spanningsveld tussen bestaande wetgeving ter bescherming van de privacy (WGBO en WBP) en de wens van onderzoekers optimaal gebruik te maken van weefselbanken en registraties zoals PALGA.

Casusbeschrijving 2: Familiaire Hypercholesterolemie

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een erfelijke vetstofwisselingsstoornis, waarbij de serumconcentraties van zowel het totaalcholesterol als het 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol verhoogd zijn. Bij FH is er sprake van een defect in een gen dat de aanmaak regelt van een celreceptor voor LDL. Door het defect hoopt het LDL-cholesterol zich op in het bloed. Een hoog LDL cholesterolgehalte is een risicofactor voor vroegtijdige atherosclerose (vaatvernauwing). Cholesterol en vet hopen zich dan op in de vaatwanden op plaatsen waar beschadigingen zijn opgetreden door bijvoorbeeld hoge bloeddruk of roken. FH wordt dan ook gekenmerkt door vroegtijdig overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten, ofschoon er ook andere klinische uitingvormen zijn (zie onder *Genotype versus fenotype*). Omgevingsfactoren dragen eveneens bij aan het verhoogd risico op vroegtijdig overlijden.

Frequentie van voorkomen:

In Nederland komt FH in heterozygote vorm voor bij 1 op de 400 à 500 personen (circa 35.000 personen in 6000 families). Daarmee is het de meest voorkomende erfelijke aandoening die gebaseerd is op een mutatie in slechts één gen. De veel ernstiger homozygote vorm komt veel minder voor (1:1000.000).

Wijze van overerven:

FH is een autosomaal dominante eigenschap.

Bevolkingsgroep waarin de mutatie voorkomt:

FH is een aandoening die met name voor komt bij de Westerse bevolking.

Genotype versus fenotype:

Mutaties in het gen voor de LDL-receptor zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van FH. Wereldwijd zijn meer dan 600 verschillende mutaties in dit gen aangetoond, waarvan 100 binnen de Nederlandse bevolking. Alle mutaties komen even frequent voor. Bij het optreden van de heterozygote vorm functioneren slechts ongeveer 50% van de LDL-receptoren, waardoor het plasma cholesterolgehalte kan stijgen tot waarden tussen 7,5 en 16 mmol/l.

FH is waarschijnlijk 100% penetrant. De klinische uitingen zijn echter zeer variabel. Fenotypische kenmerken van FH zijn verdikkingen in pezen, op de handrug, bij de knokkels en in de achillespees, waarin cholesterol is opgehoopt. Ook op jonge leeftijd optredende gele plekken rond de ogen kunnen wijzen op FH. Toch hoeft FH geen uitwendig zichtbare symptomen te geven. Als vaatjes

in de ogen of nieren beschadigd raken, ontstaan gezichtsproblemen of nieraandoeningen. Ogenschiedlijk gezonde personen met FH kunnen lijden aan atherosclerose met een sterk verhoogde kans op hart- en herseninfarct. FH is dan ook geassocieerd met een verlaagde levensverwachting. Opmerkelijk is dat desondanks zo'n 40% van de mensen met onbehandelde FH een normale levensduur bereikt. De variatie in sterfte doet vermoeden dat naast de mutatie in het gen factoren als roken en voeding mede bepalend zijn voor het al dan niet vroegtijdig overlijden. Onderzoek naar mutaties voor FH en het daadwerkelijk ontwikkelen van hart en vaatziekten heeft laten zien dat het risico op overlijden aan hart- en vaatziekten zelfs tussen verschillende takken van één familie kan variëren (Sijbrands, 2001). Dit suggereert dat omgevingsinvloeden als voeding of rookgewoonten een belangrijke rol spelen. Mogelijk is ook de gelijktijdige invloed van andere genen van belang.

Diagnostische methoden:

De diagnose FH wordt gesteld op een combinatie van een verhoogd cholesterolgehalte en bovengenoemde uiterlijke kenmerken, alsmede een positieve (familie)anamnese voor hart- en vaatziekten. De uiterlijke kenmerken treden echter vaak pas op latere leeftijd op, wat het vroegtijdig stellen van een diagnose bemoeilijkt.

Centraal in de conventionele diagnostiek staat de biochemische bepaling van de totaalwaarde van cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden in het bloed. De sensitiviteit en specificiteit van deze methode is vrij laag; afwijkende waarden komen voor zonder dat er sprake is van een defect in de receptor voor LDL en andersom.

Tegenwoordig kan de diagnose gesteld worden door middel van eenvoudig PCR-onderzoek op in de familie reeds bekende mutaties en door sequentie analyse voor 'nieuwe' mutaties van het LDL-receptorgen. Deze DNA-diagnostiek is specifiek, maar er moet gericht worden gezocht op een bepaalde mutatie. Hoe meer mutaties bekend worden, hoe omvangrijker de diagnostiek.

Mogelijkheden voor behandeling en/of preventie:

De behandeling van FH berust op het verlagen (normaliseren) van de serum-LDL-cholesterolconcentratie, waarbij dieet en cholesterolverlagende medicatie de pijlers van de behandeling vormen. Behandeling van milde tot matige vormen van FH geeft een aanzienlijke afname van de totale mortaliteit en morbiditeit.

De voedingsmaatregelen bestaat vooral uit het verminderen van de inname van vet, vooral minder verzadigd vet. Er bestaan goede brochures over de juiste voeding, die bij de huisarts, het Voedingscentrum of de Nederlandse

Hartstichting te krijgen zijn. Tegenwoordig wordt veel nadruk gelegd op gevarieerde voeding en in het bijzonder op het eten van groente en fruit. Bij mensen met erfelijke hypercholesterolemie daalt het cholesterolgehalte door dit voedingsregime alleen doorgaans onvoldoende. Medicijnen brengen dit gehalte veel effectiever omlaag. In bijzondere gevallen kunnen mensen met een zeer hoog cholesterolgehalte hun bloed laten "wassen". De methode lijkt op nierdialyse, is ingewikkeld, zeer kostbaar en alleen zinvol bij patiënten die de aandoening van beide ouders hebben geërfd (homozygote vorm). In Nederland zijn twee lipidenpoli's in behandeling van kinderen met FH gespecialiseerd, te weten het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam en het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Andere erfelijke stoornissen in de vetstofwisseling

Naast FH bestaan ook andere erfelijke dyslipidemiën. Eén hiervan wordt besproken om FH in een bredere context te plaatsen.

FCH (familiaire gecombineerde hyperlipidemie) is een multifactoriële aandoening met als belangrijkste kenmerk overproductie van cholesterol en vet door de lever. Meestal is er sprake van verhoogd cholesterol en verhoogd triglyceriden gehalte. De aandoening, waarvoor uniforme richtlijnen voor diagnose ontbreken, is lastiger herkenbaar dan FH. Het systematisch volgen van een (verzadigd) vetbeperkend dieet is voor FCH-patiënten van groot belang (meer nog dan bij FH-patiënten). Bij FCH-patiënten treedt het eerste infarct gemiddeld rond het vijfenvijftigste levensjaar op. FCH mag dus als een ernstige aandoening worden beschouwd.

FCH is pas herkenbaar vanaf ongeveer het vijfentwintigste levensjaar. Bij kinderen kan dus nog geen FCH worden vastgesteld. In tegenstelling tot FH is FCH (nog) niet genetisch (met DNA-diagnostiek) te traceren, aangezien de grondslag van deze aandoening bij de mens nog niet is opgehelderd. Wellicht kan de kennis opgedaan bij FH gebruikt worden om in de toekomst de genetische oorsprong van FCH op te sporen en de ziekte te behandelen.

Beschouwing bij casus 2

Familiaire hypercholesterolemie is een veel voorkomende aandoening die model staat voor de veel grotere groep mensen met een te hoog cholesterol, maar zonder FH. In de samenleving is veel aandacht voor FH en de risico's van een te hoog cholesterolgehalte. Voor het opsporen van FH en de begeleiding van dragers is een stichting in het leven geroepen onder de naam Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEh). Het opsporen van FH binnen een familie via een DNA-test is zeer effectief gebleken (Umans-Eckenhausen, 1999; Umans-Eckenhausen, 2001). De StOEh verwacht binnen

vijf à tien jaar alle patiënten met FH in Nederland op te kunnen sporen als daarvoor financiële middelen beschikbaar komen. Vanaf dat moment hoeft men alleen de nakomelingen te onderzoeken.

Het feit dat de FH het risico op hart en vaatziekten verhoogt, maar dat de genmutatie op zich niet voldoende is om de ziekte te krijgen, levert een dilemma op: hoe ver moet men gaan in de opsporing van dragers van de mutatie? Onderzoek van de afdeling Sociale Geneeskunde van het AMC naar de kosten, de effectiviteit en de maatschappelijke gevolgen van landelijke screening op FH liet zien dat de doelmatigheid van genetische screening naar de huidige maatstaven te laag is. De psychische gevolgen van het bericht over dragerschap bleken overigens mee te vallen. Ongerustheid door kennis over het dragerschap is niet groter dan de ongerustheid die er toch al is in FH-families door het optreden van sterfte aan een hartziekte op jonge leeftijd.

Omgevingsfactoren als roken en vet eten spelen misschien nog wel een grotere rol bij het ontstaan van hart- en vaatziekten dan het hebben van de mutatie voor FH. Het ligt voor de hand te onderzoeken wat de rol van deze omgevingsfactoren is en op welke manier zij beïnvloed kunnen worden om vroegtijdige sterfte ten gevolge van FH te voorkomen. Meer onderzoek naar de relatie genotype-fenotype is nodig om de patiënten met een (sterk) verhoogd risico binnen FH-families te kunnen identificeren. Als dat eenmaal mogelijk is, zal gericht familieonderzoek waarschijnlijk kosten-effectiever zijn dan landelijke screening op de bekende mutaties.

Opsporing van mensen met een FH-mutatie maakt vroege behandeling mogelijk. De keerzijde hiervan is dat kennis over het al dan niet hebben van zo'n mutatie meespeelt bij bijvoorbeeld verzekeringen. Ofschoon de Gezondheidsraad heeft geconcludeerd dat een erfelijk verhoogd cholesterolgehalte de verzekeraarbaarheid niet in de weg mag staan (Gezondheidsraad, 2001/26), bestaat de indruk dat kennis over het hebben van de FH-mutatie nog steeds van invloed is op bijvoorbeeld de hoogte van de verzekeringspremie. Er zijn overigens verzekeringsmaatschappijen die het gebruik van cholesterolverlagende medicijnen, waardoor de plasmawaarden dalen tot normaal niveau, belonen met een normale premie.

De WBP zegt dat persoonsgegevens betreffende de gezondheid, in het bijzonder over erfelijkheid, niet doorgegeven mogen worden zonder de toestemming van de betrokkene. Toestemming is echter af te dwingen door verzekeraars, ook al legt de recent geëvalueerde Wet op de Medische Keuringen beperkingen op (VWS, TK 28 172 nr. 1). De RGO concludeert dat onderzoek (op juridisch/economisch gebied) nodig is om dit soort nadelige gevolgen van kennis over iemands genetische constitutie in kaart te brengen en zicht te krijgen op mogelijke oplossingen. Voor dit onderzoek dient financiële

ondersteuning gezocht te worden in het programma Toepassing van genetica in de gezondheidszorg: Juridische aspecten, dat al in de tweede helft van 2001 bij ZonMw van start is gegaan.

Zolang preventieprogramma's gericht op verlaging van het cholesterolgehalte te weinig effect sorteren, blijft er behoefte aan andere interventies. Monogenetische aandoeningen lenen zich in principe voor gentherapie of genreparatie, een vorm van therapie die het genetisch defect functioneel opheft. Ook voor FH zou gezocht kunnen worden naar mogelijkheden om de mutatie te repareren of een gezond gen in te brengen (Nederlandse Hartstichting, 2001). Eén van de grootste barrières is het ontbreken van een betrouwbare, efficiënte vector met een blijvend effect. Recente ontwikkelingen op het gebied van non-virale vectoren (zie hoofdstuk 4) bieden wellicht mogelijkheden voor de aanpak van FH.

Casusbeschrijving 3: Familiële mediterrane koorts (FMF)

Familiële mediterrane koorts (FMF) kenmerkt zich door koortsaanvallen die meestal gepaard gaan met pijn in de buik door peritonitis (Ben-Chetrit, 1998). Daarnaast kunnen pijn op de borst door pleuritis en artritis voorkomen. De aanvallen duren enkele dagen. Tussen de aanvallen door hebben patiënten geen klachten. Tijdens de aanvallen zijn het aantal witte bloedcellen en de bezinking verhoogd, evenals de acute fase eiwitten. De symptomen van FMF variëren sterk waardoor het jaren kan duren voor de ziekte als zodanig wordt herkend. Het kan voorkomen dat patiënten multipele laparotomieën, laparoscopieën of psychiatrisch onderzoek ondergaan eer de diagnose gesteld wordt. Sommige patiënten ontwikkelen amyloidosis, hetgeen kan leiden tot falen van diverse organen, zoals nieren, hart, zenuwstelsel of lever. Nierfalen maakt het bij deze patiënten noodzakelijk over te gaan tot nierfunctie-ervangende therapie.

FMF wordt bijna altijd veroorzaakt door mutaties in een gen in de korte arm van het zestiende chromosoom, het MEFV- gen (Breuning, 2000). Het transcript van dit gen wordt vrijwel uitsluitend gevonden in granulocyten. Het MEFV gen codeert voor het eiwit pyrine, ook wel marenostriene genoemd. Onderzoekers hebben gepostuleerd dat marenostriene de aanmaak stimuleert van een inactivator van een chemotactische factor, een enzym dat normaal in het serosavocht voorkomt. Aangenomen wordt dat een chemotactische factor kan vrijkomen door subklinische schade aan de serosa gedurende normale activiteit, maar dat de vrijgekomen hoeveelheden te gering zijn om schade aan te richten daar ze onmiddellijk worden afgebroken. Bij FMF wordt deze chemotactische factor echter niet snel afgebroken, waardoor een volledige ontstekingsreactie op gang kan komen.

Frequentie van voorkomen:

FMF heeft binnen populaties uit het Middellandse Zee gebied een frequentie van 1 : 100 à 200. In Israël varieert de dragerschapsfrequentie tussen de 5 en 40%, afhankelijk van welke etnische groep men onderzoekt.

Er zijn geen exacte cijfers over de frequentie van dragerschap in Nederland, al is wel duidelijk dat de frequentie bij bijvoorbeeld Nederlanders van Turkse afkomst relatief hoog is en zeer laag bij autochtone Nederlanders. De indruk bestaat dat FMF in Nederland aanzienlijk ondergediagnostiseerd is.

Wijze van overerven:

FMF is een autosomaal recessief overervende aandoening.

Bevolkingsgroep waarin de mutatie voorkomt:

FMF komt relatief vaak voor onder sefardische joden, Turken, Armeniërs en arabieren. In Nederland zijn tot nu toe 101 FMF-probanden onderzocht op veranderingen in het MEFV gen. Deze probanden zijn in meerderheid afkomstig uit het mediterrane gebied.

Genotype versus fenotype:

In 50 % van de herkende gevallen ontstaan klinische symptomen van FMF binnen de eerste tien levensjaren en bij slechts 5 % ontwikkelt de ziekte zich nog na de leeftijd van dertig.

De aanwezigheid en de ernst van de ziekte kunnen ook variëren. Niet elke mutatie geeft even ernstige symptomen. Voorlopige studies suggereren dat een ernstig beloop van FMF is gecorreleerd aan homozygotie voor een bepaalde mutatie, die bij 94% van de Noord-Afrikaanse patiënten wordt gevonden. Onduidelijk is hoe sterk de penetrantie van mutaties in het gen is. Ook is onduidelijk of het optreden van amyloïdose een complicatie is van de ontstekingsaanvallen of het gevolg van een specifieke mutatie.

Diagnostische methoden:

Er zijn geen specifieke laboratoriumbepalingen voor FMF. De symptomen van FMF zijn vrij divers en kunnen uiteenlopen van koorts en buikpijn tot ernstig nierfalen. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beloop van de terugkerende aanvallen en door laboratoriumonderzoek met invasieve testen. Door deze diversiteit wordt de diagnose FMF vaak laat gesteld met als gevolg dat veel patiënten onnodige (invasieve) diagnostiek moeten ondergaan. Dankzij de identificatie van het MEFV-gen is DNA-diagnostiek mogelijk geworden. DNA-diagnostiek aan het MEFV-gen is tegenwoordig een belangrijk hulpmiddel bij bevestiging van de klinische diagnose FMF. Hierdoor kan onnodige behandeling met colchicine voorkomen worden. Als er meer duidelijkheid komt over de relatie genotype-fenotype kan in de toekomst wellicht ook het verloop van de ziekte beter voorspeld worden.

Mogelijkheden voor behandeling en/of preventie:

Op dit moment is de enige behandeling de toediening van colchicine. Hierdoor kunnen de frequentie en de ernst van de aanvallen gereduceerd worden.

Beschouwing bij casus 3

Familiaire mediterrane koorts is een aandoening die voornamelijk voorkomt bij personen die van oorsprong afkomstig zijn uit het Middellandse zee gebied. Hoewel de mutatie voor FMF recessief is, komt de ziekte door de hoge

frequentie van consanguiniteit (neef-nicht huwelijken) in deze bevolkingsgroep toch relatief vaak voor.

Het is gebleken dat identificatie van de genetische mutatie die verantwoordelijk is voor FMF een snelle, accurate en kosten-effectieve methode is om de diagnose bij personen met FMF te stellen of om personen met een verhoogd risico op te sporen (Eisenberg, 1998). Vroegdiagnostiek is belangrijk om patiënten tijdig te kunnen behandelen met colchicine, waardoor ernstig nierfalen (en daarmee niervervangende therapie) kan worden voorkomen. Tegenstanders van de een genetische test echter stellen dat de diagnose FMF ook wel zonder DNA-diagnostiek kan worden gesteld, op basis van de familiegeschiedenis in combinatie met de symptomen. Hier staat tegenover dat dit in de praktijk tegenvalt en dat de diagnose vaak pas wordt gesteld als zeer veel kostbaar aanvullend onderzoek is verricht. Bij een deel van de patiënten met het klinisch beeld en de diagnose FMF wordt geen mutatie gevonden (Scully, 1999). Onderzoek naar de relatie genotype-fenotype en naar de penetrantie van de mutatie is nodig om uiteindelijk vast te stellen in hoeverre DNA-diagnostiek in bepaalde etnische groepen kan bijdragen aan het voorkómen van onnodige (invasieve) diagnostiek en preventie van de ernstige complicaties van FMF.

Casusbeschrijving 4: Factor V Leiden

Factor V is een eiwit dat als stollingsfactor een rol speelt bij de activatie van de bloedstolling. Een stollingsbevorderende mutatie in het factor V-gen (Factor V Leiden) is de meest voorkomende genetische risicofactor voor veneuze trombose. Bij factor V Leiden is er sprake van een substitutie van een nucleotide, waardoor in factor V-eiwit het 506e aminozuur arginine is vervangen door glutamine. Deze mutatie heeft geen gevolgen voor de normale functie van het eiwit in de stolling, maar het maakt de stollingsfactor resistent tegen geactiveerd proteïne C, de natuurlijke remmer van geactiveerd factor V. Daardoor kan het langer zijn stollingsbevorderende werking behouden, hetgeen resulteert in een verhoogde stolbaarheid van het bloed en hierdoor in een verhoogde neiging tot veneuze trombose en longembolie. Factor V Leiden wordt gevonden bij 20 - 40 % van de veneuze trombose gevallen. Mensen met factor V Leiden hebben geen specifieke kenmerken. De diagnose wordt vaak gesteld bij personen met een geschiedenis van veneuze trombose, vooral als dat in de familie ook vaak voorkomt.

Frequentie van voorkomen:

Naar schatting 1 tot 8 % van de (westerse) bevolking is drager van factor V Leiden (heterozygoot). De frequentie van homozygoten is bij benadering 1:5000.

Wijze van overerven:

De mutatie volgt de gebruikelijke Mendeliaanse overerving, waarbij zowel heterozygoten als homozygoten met factor V Leiden een verhoogde stollingsneiging hebben. Bij homozygoten is die stollingsneiging sterker dan bij heterozygoten.

Bevolkingsgroep waarin de mutatie voorkomt:

De prevalentie van de mutatie verschilt per bevolkingsgroep. Factor V Leiden komt met name voor in Europa, in Azië en Afrika daarentegen is de mutatie zeer zeldzaam.

Genotype versus fenotype:

De klinische expressie van factor V is variabel. Meestal uit de aandoening zich pas op volwassen leeftijd. Het kan echter voorkomen dat trombose reeds voor de leeftijd van dertig optreedt. Vrijwel iedereen die homozygoot is voor factor V Leiden krijgt tenminste eenmaal in zijn leven last van trombosevorming. Dat gebeurt bij slechts 10 % van de heterozygoten en dan meestal pas op latere

leeftijd. Ofschoon een heterozygoot voor factor V Leiden een ongeveer 7 maal zo groot risico op trombose loopt als mensen zonder de mutatie, ontwikkelt 90% van de heterozygote individuen nooit trombose. De leeftijd van optreden van veneuze trombose bij dragers van het factor V Leiden gen is veel lager in families waar veel trombose voorkomt dan bij opeenvolgende patiënten die drager zijn van hetzelfde gendefect maar waarbij trombose niet familiaal voorkomt. De klinische expressie wordt beïnvloed door het aantal allelen van factor V Leiden, maar ook door eventuele aanwezigheid van andere genetische afwijkingen en risicofactoren als leeftijd, operaties, gebruik van orale anticonceptiva etc.

Diagnostische methoden:

De eerste screening op factor V Leiden gebeurt met de APCR-test (activated protein C resistentie assay). Hoewel de APC resistentie assay erg gevoelig en specifiek voor de factor V mutatie is, wordt een op APCR-resultaat gebaseerd vermoeden van factor V Leiden toch bevestigd met DNA-onderzoek. Velen kiezen daarom vaak direct voor een DNA-test

De meest gebruikte DNA test is een RFLP (restriction fragment length polymorphism) analyse van het factor V gen. De mutatie bij factor V Leiden zorgt ervoor dat een restrictieplaats voor het enzym Mnl I endonuclease verloren gaat. Hierdoor geeft de mutatie een veranderd RFLP patroon in vergelijking met het normale factor V gen.

Mogelijkheden voor behandeling en/of preventie:

De opvattingen over hoe mensen met factor V Leiden moeten worden behandeld verschillen per land. Waar men in het ene land levenslang preventief behandelt met antistollingsmiddelen, grijpt men in het andere land pas in als zich daadwerkelijk stollingsproblemen voordoen. Dit wordt ingegeven door het hoge risico op bloedingen die antistollingsbehandeling met zich meebrengt.

Het hebben van factor V Leiden kan aanleiding zijn tot preventieve maatregelen. Zo dienen bij operaties extra voorzorgsmaatregelen tegen mogelijke trombose te worden genomen. Anticonceptie-pil, zwangerschap en oestrogenen vervangende therapieën zijn risicofactoren voor trombose die in combinatie met factor V Leiden een nog hoger risico geven. Als men op de hoogte is van de aanwezigheid van factor V Leiden kunnen zwangeren preventief worden behandeld met heparine. Draagsters van de mutatie wordt orale anticonceptie afgeraden als andere vormen van anticonceptie acceptabel zijn.

Beschouwing bij casus 4

Toen factor V Leiden werd ontdekt als een genetisch bepaalde risicofactor voor veneuze trombose hadden sommigen hooggespannen verwachtingen: men zou de oorzakelijke mutatie maar hoeven te screenen om over te kunnen gaan op preventieve maatregelen. Inmiddels is gebleken dat het hebben van de mutatie lang niet altijd leidt tot het ontwikkelen van veneuze trombose. Behalve de mutatie spelen ook andere erfelijke en uitlokkende factoren een rol en bovendien is de leeftijd waarop eventuele veneuze trombose ontstaat variabel. Ook is het niet duidelijk of en zo ja, hoe mensen met een factor V Leiden mutatie moeten worden behandeld. Tegenover het potentieel voordeel van een betere preventie van veneuze trombo-embolie staat het risico op bijwerkingen van een (profylactische) behandeling met anticoagulantia. Uit de afweging van voor- en nadelen van een screening blijkt dat de absolute risico's van veneuze trombo-embolie bij asymptomatische familieleden met factor V Leiden (of een andere trombofilieafwijking) te laag zijn om over te gaan tot het propageren van algemeen familieonderzoek (Middeldorp, 2001).

Onderzoek heeft uitgewezen dat selectieve screening door middel van familieanamnese bij vrouwen die over willen gaan op orale anticonceptie, niet gevoelig genoeg is om draagsters van de mutatie te identificeren (Cosmi, 2001). Kosteneffectiviteitsstudies naar screening voor factor V Leiden zoals uitgevoerd in de risicogroep 'gebruiksters van orale anticonceptie' zou eigenlijk moeten worden uitgevoerd in alle groepen met een verhoogd risico op veneuze trombose. Op basis van dergelijk onderzoek zou kunnen worden vastgesteld binnen welke risicogroep het zinvol is te testen op de aanwezigheid van een mutatie.

5.5 AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK

Elk van de voorgaande casusbeschrijvingen illustreert een ander aspect van de toepassing van genetische kennis, de bijkomende problemen en het onderzoek dat kan bijdragen aan een oplossing van die problemen. De kennis rond de beschreven aandoeningen is niet in alle gevallen even ver en in gelijke richting ontwikkeld.

Zo is voor hemochromatose vooral kennis over de relatie genotype-fenotype noodzakelijk, voordat besloten kan worden over het al dan niet instellen van een landelijke vorm van genetisch onderzoek. De RGO is van mening dat de tijd rijp is voor het organiseren van zo'n studie, waarbij een belangrijke vraag moet zijn of een bepaling op DNA-niveau meerwaarde heeft boven de conventionele biochemische diagnostiek.

Bij familiere hypercholesterolemie is sprake van een groot aantal mutaties die niet alle een even groot risico op het ontwikkelen van hart en vaatziekten geven. Hier is het nuttig om eerst te onderzoeken welke mutaties de grootste risico's geven, alvorens het onderzoek te richten op screening. Bovendien is het nodig kosten-batenanalyses uit te voeren naar genetisch onderzoek op de verschillende mutaties binnen families. Tot slot blijkt uit deze casus het belang van onderzoek naar juridische aspecten.

Het voorbeeld van de familiale mediterrane koorts laat het belang zien van aandacht voor verschillende etnische groepen, waar heel andere problemen kunnen spelen dan bij autochtone Nederlanders. Niet alleen genetische verschillen, maar ook culturele verschillen (zoals in het aantal consanguine huwelijken) kunnen bijdragen aan het optreden van aandoeningen die bij autochtonen zeldzaam zijn. Culturele verschillen kunnen bovendien van invloed zijn op de haalbaarheid van een screening binnen bepaalde etnische groepen. Verder blijkt dat ook hier onderzoek naar de relatie genotype-fenotype nodig is. De resultaten kunnen gebruikt worden om te bepalen of een screening op FMF onder risicogroepen zinvol is.

Het (epidemiologisch) onderzoek naar factor V Leiden is zo ver gevorderd dat nu op goede gronden kan worden afgezien van algemeen familieonderzoek of screening op deze mutatie. Dit voorbeeld toont het belang aan van epidemiologisch onderzoek bij de beslissing om al dan niet over te gaan tot genetische screening. Bij kosten-batenanalyses is kennis over hoog-risicogroepen of -families nodig, om een eventuele screening of familieonderzoek gericht te kunnen uitvoeren. Voor de identificatie van hoog-risicogroepen is meer kennis nodig over de genen en mutaties die geassocieerd zijn met veneuze trombose.

De aanbevelingen die ontleend zijn aan de casusbeschrijvingen zijn eveneens van toepassing op andere erfelijke ziekten op volwassen leeftijd. In zijn algemeenheid is onderzoek naar de relatie tussen genotype en fenotype bij (erfelijk bepaalde) chronische ziekten nodig. Voorts is evaluerend klinisch onderzoek nodig naar de diagnostiek, preventie en behandeling van erfelijk bepaalde chronische ziekten. Bij onderzoek naar de rol van bepaalde genen bij de ziekten die in Nederland het meest frequent zijn, heeft ons land het voordeel van zeer goed gedocumenteerd patiëntenmateriaal, zoals het pathologisch-anatomische archief PALGA en diverse (cardiovasculaire) biobanken. De Nederlandse Hartstichting dringt aan op optimaal gebruik van bestaande biobanken en stelt voor dat onderzoekers daartoe gaan samenwerken (Nederlandse Hartstichting, 2001). Het is wenselijk te komen tot een (verzameling van aan elkaar gekoppelde) landelijke biobank(en), om daarmee grootschalig onderzoek naar nog onbekende mutaties en gen-omgevings-interacties mogelijk te maken. Bepaalde wettelijke regels ter bescherming van de privacy staan echter, zoals gezegd, op gespannen voet met het gebruik van lichaamsmateriaal en patiëntengegevens en de koppeling van gegevensbestanden. Dit wordt nader besproken in hoofdstuk 6.

6 MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN VAN HET GENOOMONDERZOEK

Door de ontwikkelingen op het gebied van genomics zijn in de maatschappij kritische vragen over de wenselijkheid van bepaalde toekomstige mogelijkheden weer actueel geworden. De Radar workshop ‘Life sciences: genomics’, in 1999 georganiseerd door het ministerie van Economische Zaken (Radar Technologie), is het begin geweest van een groot aantal initiatieven, variërend van strategische nota’s en toekomstvisies tot concrete onderzoekprogramma’s. Ofschoon in veel van deze initiatieven al uitspraken worden gedaan over de maatschappelijke aspecten van genomics, is ook de RGO nadrukkelijk gevraagd advies uit te brengen over “kennisontwikkeling op het gebied van maatschappelijke ontwikkelingen” (zie bijlage 1). In de voorgaande hoofdstukken zijn een aantal maatschappelijke aspecten van genomics aan de orde gesteld, evenals de behoefte aan onderzoek naar bijvoorbeeld juridische consequenties of ethische vraagstukken. In de volgende paragrafen staat weergegeven tot welke globale onderzoeksvragen dit leidt, en wat de mogelijkheden voor onderzoek zijn binnen de huidige onderzoekprogramma’s. Patentvorming en octrooiëring, zaken die voortvloeien uit het onderzoek, hebben weliswaar belangrijke consequenties voor de medische praktijk, maar zijn door de RGO in dit advies buiten beschouwing gelaten. Dit hoofdstuk wordt afgesloten met een globaal overzicht van de stand van zaken op het gebied van onderzoek naar de maatschappelijke aspecten van genomics.

6.1 GENETISCHE SCREENING

In hoofdstuk 2 stelt de Raad dat een afzonderlijk advies over het onderzoek naar gen-omgevingsinteracties gewenst is. In dat advies zouden prioriteiten voor onderzoek naar multifactoriële aandoeningen aangegeven moeten worden. Onderzoek naar maatschappelijke aspecten dient daar een onderdeel van te zijn.

Hoofdstuk 2 besteedt eveneens aandacht aan genetische screening. De Raad constateert daarin dat er verschillende zienswijzen zijn over de mate waarin een genetische screening directief mag zijn, met andere woorden: hoe ver mag men gaan in het overreden van mensen om deel te nemen aan zo’n screening? Voorop staat dat mensen altijd goed geïnformeerd moeten worden over het doel van de screening, de gevolgen voor henzelf, de consequenties van de uitslag voor familieleden en eventuele nakomelingen (waaronder bijvoorbeeld mogelijkheden tot preventie of behandeling) etc. Alleen al de hoeveelheid

informatie en de manier waarop deze aangeboden wordt kan de keuze van het individu beïnvloeden. Terughoudendheid in sturing komt mede voort uit vrees voor eugenetica. Dit speelt echter veel sterker bij reproductieve genetische screening (prenataal of preconceptioneel) dan bijvoorbeeld bij screening op hemochromatose. De Raad vindt het belangrijk eerst in kaart te brengen waar de problemen precies liggen (welke vormen van screening roepen weerstanden op, bij welke aandoeningen?).

Debatten over de waarde van borstkanker- en andere screeningsprogramma's laten zien dat public health-onderzoekers zelf heel kritisch zijn over de waarde van directieve ziektepreventieprogramma's. Toch zijn er een aantal programma's die in meer of mindere mate directief zijn, variërend van de hielprik tot tabaksverboden en bepaalde verplichte vaccinaties. Over de rechtvaardiging daarvan is lang nagedacht. Er zijn normatieve en technische criteria die binnen de public health worden gebruikt om te besluiten of een directieve benadering toegelaten is. De Raad stelt voor te bezien in hoeverre deze criteria toestaan dat directieve genetische screeningsprogramma's worden ingevoerd.

Ten slotte is het een vraag hoe 'autonoom' respectievelijk 'door de overheid beschermd' individuen in Nederland willen zijn. Hoe beïnvloeden verschillende meer en minder directieve benaderingen de keuzevrijheid? Ook naar dit soort vragen dient onderzoek te gebeuren.

De Raad vindt dat deze vraagstellingen goed passen in het NWO-programma 'Maatschappelijk componenten van genetisch onderzoek'. Bij de programmering van onderzoek naar bovengenoemde vraagstellingen dient in elk geval de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijke en/of aangeboren aandoeningen) betrokken te worden.

6.2 ONGEWENSTE BIJEFFECTEN VAN KENNIS OVER GENETISCHE CONSTITUTIE

In hoofdstuk 4 signaleert de Raad dat het vaststellen van iemands 'genetische gevoeligheid' voor een geneesmiddel ook kan betekenen dat die persoon een verhoogd risico op een ernstige, onbehandelbare aandoening heeft. De Raad vindt dat de mogelijkheid van dit soort ongewenste bijeffecten niet op voorhand de bepaling van polymorfismen t.b.v. geneesmiddelendosering mogen uitsluiten. Wel is te zijner tijd onderzoek nodig naar de psychologische effecten van kennis over verhoogde risico's, als blijkt dat een individuele dosering op basis van 'genetische gevoeligheid' in de praktijk haalbaar is.

Negatieve consequenties voor de verzekerbaarheid vormen een ander ongewenst bijeffect van kennis over iemands genetische constitutie. Dit wordt

aangegeven in de hoofdstukken 4 en 5. De Wet op de medische keuringen is o.a. bedoeld om te voorkomen dat de uitkomst van genetische diagnostiek de toegang tot werk, pensioenen en verzekeringen belemmert. De VWS-nota Toepassing van genetica in de gezondheidszorg en het verslag van het schriftelijk overleg daarover (zie 6.4.2) gaan in op dit onderwerp. Het kabinet zal binnenkort zijn standpunt uitbrengen op de evaluatie van de Wet op de medische keuringen (VWS, TK 28 172 nr.1). Intussen is ZonMw al gevraagd de gevolgen van (mogelijk) voorspellend genetisch onderzoek voor de rechtspositie van chronisch zieken en gehandicapten in kaart te brengen. De Raad onderschrijft het belang hiervan en pleit dan ook voor continuering van het onderzoeksprogramma dat is gericht op de juridische aspecten van toepassing van genetica in de gezondheidszorg.

6.3 PRIVACYBESCHERMING EN GEBRUIK VAN GEGEVENS VOOR ONDERZOEK

Hoofdstuk 5 laat zien dat epidemiologisch onderzoek en onderzoek naar de relatie tussen genotype en fenotype belangrijk is, o.a. om te kunnen beslissen over het opzetten van screeningsprogramma's. Zoals ook in hoofdstuk 5 is aangegeven, constateert de Raad dat er een spanningsveld is tussen de wetgeving (WGBO en WBP, alsmede vigerende regelingen over het gebruik van lichaamsmateriaal) en het gebruik voor onderzoek van materiaal (persoonsgegevens zowel als lichaamsmateriaal) dat in Nederland is bewaard. Voorop staat dat een hoge mate van privacybescherming nodig is. Zo mag gebruik van het in biobanken opgeslagen materiaal niet ten koste gaan van de bescherming van de betrokkenen tegen de ongewenste bijeffecten waarover de vorige paragraaf gaat. Onderzoekers ondervinden echter (hoge) drempels in het gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, zeker als daarbij een koppeling tussen gegevensbestanden nodig is. Een goede afweging is nodig tussen het zelfbeschikkingsrecht en het maatschappelijk belang van wetenschappelijk onderzoek dat dringende vragen oplost, ook ten behoeve van het individu (Allaerts, 2002). Bij de afweging tussen het belang van het individu (privacybescherming) en van de populatie (goede volksgezondheid) komt de Raad tot de conclusie dat (wettelijke) mogelijkheden voor het gebruik van bijvoorbeeld materiaal uit biobanken t.b.v. wetenschappelijk onderzoek gewaarborgd moeten worden. De Raad meent dat dit kan zonder de privacy aan te tasten, zoals blijkt uit de gedragscode Goed Gebruik die de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen recentelijk heeft ontwikkeld voor het nader gebruik van lichaamsmateriaal.

6.4 OVERZICHT VAN DE STAND VAN ZAKEN

Vrijwel alle rapporten over ontwikkelingen in genomics vergelijken de Nederlandse wetenschap met het buitenland en bevelen aan dat Nederland voor de komende vijf jaar grote investeringen doet, waarbij bedragen tussen 226 miljoen EUR (500 Mf) en 272 miljoen EUR (600 Mf) zijn genoemd⁹. Een groot deel van deze gelden is bestemd voor wetenschappelijk onderzoek, waarvoor de rapporten algemene aanbevelingen doen.

Diverse mogelijke toepassingen die uit het genomicsonderzoek voortkomen zullen ingrijpende maatschappelijke gevolgen hebben. Verscheidene rapporten signaleren dan ook dat naast onderzoek naar toepassingen op het gebied van genomics onderzoek naar ethische, juridische en maatschappelijke aspecten gewenst is. In dit hoofdstuk worden eerst de vier belangrijkste rapporten met aanbevelingen voor onderzoek op dit vlak beschreven. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van huidige onderzoeksprogramma's met aandacht voor de maatschappelijke component.

6.4.1 RAPPORTEN

De vier belangrijkste rapporten met aanbevelingen voor onderzoek naar de maatschappelijke component van genomics zijn het 'Strategisch Actieplan Genomics', het rapport 'advies Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics', de VWS-nota 'Toepassing van genetica in de gezondheidszorg' en het AWT-briefadvies 'Maatschappelijke aspecten van ontwikkelingen in de humane genetica'.

De eerste twee van deze rapporten spreken meer in het algemeen over onderzoek naar maatschappelijke aspecten. Het strategisch actieplan genomics benadrukt het belang van goede voorlichting en maatschappelijke discussies. In de rapportage van de commissie Wijffels (advies Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics) wordt het belang van onderzoek naar maatschappelijke aspecten aangestipt, met daaraan gekoppeld een bedrag van 11,3 miljoen EUR (Mf 25) op een totaal van 272 miljoen EUR (Mf 600). Over de specifieke invulling van dit bedrag worden echter geen uitspraken gedaan.

Geen van beide rapporten doet concrete aanbevelingen voor onderzoek naar maatschappelijke, ethische, juridische of economische aspecten van genomics. De VWS-nota en het AWT- briefadvies doen dit wél.

⁹ Strategisch Actieplan Genomics en Tijdelijke Advies Commissie Genomics, zie bijlage 6

6.4.2 VWS-NOTA 'TOEPASSING VAN GENETICA IN DE GEZONDHEIDSZORG'

Niet alleen afzonderlijke commissies geven in hun rapporten aan dat onderzoek moet worden verricht naar maatschappelijke aspecten van genomicsonderzoek. De nota 'Toepassing genetica in de gezondheidszorg' (VWS, TK 27 543, nr. 2) onderstreept ook het belang van dergelijk onderzoek. In de nota is een apart hoofdstuk gewijd aan juridische, ethische en maatschappelijke aspecten, gekoppeld aan de positie van de consument/patiënt. Hierin wordt gesteld dat de overheid tot taak heeft ervoor zorg te dragen dat voor de burger alle kansen op erfelijk gebied benut worden. Eveneens is het een taak van de overheid potentiële risico's op negatieve gevolgen voor de consument/patiënt te vermijden. VWS heeft onder andere het Breed Platform Verzekerden en Werk verzocht een voorstel te ontwikkelen hoe het vraagstuk van genetische risico's voor maatschappelijke uitsluiting als gevolg van kennis over de genetische constitutie aangepakt en opgelost zou kunnen worden. Dat voorstel zal beperkt blijven tot het terrein van arbeid en verzekeringen. Verder schrijft VWS dat onvoldoende onderzoek is gedaan naar de betekenis van de desbetreffende genetische informatie voor patiënten en dragers van erfelijke aandoeningen, waaronder risicokennis en het hulpaanbod dat hierbij effectief kan zijn. VWS heeft toegezegd ZonMw opdracht te geven voor dergelijk onderzoek. Ook wordt erkend dat het grootste risico van de kennis op het terrein van menselijke genen schuilt in het gebruik van erfelijkheidstechnologie en erfelijkheidsgegevens buiten de gezondheidszorg. Het waarborgen van de toegankelijkheid tot verzekeringen en arbeidsmarkt voor alle burgers en daarmee ook voor mensen met een (verhoogd risico op) aandoening of beperking is een speerpunt van het overheidsbeleid. Ook juridische aspecten worden in de nota genoemd, onder verwijzing naar een onderdeel van het ZON Programma Preventie, waarin een eerste juridische verkenning is gedaan naar het recht om (niet) te weten. VWS heeft dus al verscheidene acties ondernomen op het gebied van maatschappelijke, ethische en juridische aspecten van genomics. Ook wordt aangegeven dat op verschillende terreinen onvoldoende kennis aanwezig is. Dit sluit aan bij de aanbeveling in diverse rapporten om meer onderzoek te verrichten naar maatschappelijke, ethische en juridische aspecten. De visie van VWS wordt nog eens onderstreept in het verslag aan de Tweede Kamer van een schriftelijk overleg over deze nota (VWS, TK 27 543, nr. 3).

6.4.3 AWT- BRIEFADVIES 'MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN VAN ONTWIKKELINGEN IN DE HUMANE GENETICA'

De AWT heeft in februari 2001 een verkenning uitgevoerd naar de maatschappelijke gevolgen van de zich snel ontwikkelende kennis op het

gebied van genomics. Hij heeft in zijn briefadvies in dit kader belangrijke thema's geïdentificeerd. De thema's zijn ingedeeld in vier clusters, die elk afzonderlijk nader zijn uitgewerkt:

- a. Individueel gedrag en omgaan met kennis over genetische constitutie;
- b. Maatschappelijke, institutionele en culturele kaders;
- c. De juridische verankering van de nieuwe toepassingsmogelijkheden;
- d. De economische betekenis van de nieuwe toepassingsmogelijkheden.

De AWT geeft in zijn briefadvies een aantal conclusies en aanbevelingen op basis van een voorgaande studie, uitgevoerd door TNO-STB. In deze studie is het onderzoek naar maatschappelijke aspecten van genomics in kaart gebracht (Dakhorst, 2000). Conclusies die de AWT getrokken heeft zijn onder meer dat binnen de clusters a. en b. (zie hierboven) redelijk zicht is op vraagstukken die onderwerp van verder onderzoek dienen te zijn. De disciplines die hierbij van belang zijn (psychologie, sociologie, ethiek) leveren relevante basiskennis en inzichten c.q. onderzoeksbenaderingen op, die te vertalen zijn naar specifieke toepassingen in de humane genetica. Hiermee is niet gezegd dat op dit vlak voldoende onderzoek is verricht, wel dat relatief snel een zinvolle onderzoeksprogrammering kan worden opgesteld. Voor de andere twee clusters (c. en d.) is dit in veel mindere mate het geval. Hier is nader verkennend onderzoek nodig om vragen te formuleren die ten grondslag kunnen liggen aan programmering van onderzoek.

NWO heeft 2,3 miljoen EUR uitgetrokken voor onderzoek naar de maatschappelijke aspecten rond genomics (zie 6.4.4). De AWT is van mening dat deze actie een goede eerste aanzet is, maar ontoereikend. De stimulering vanuit NWO is van tijdelijke aard. De AWT pleit voor een structurele financiering van maatschappelijk onderzoek. In het buitenland (VS, Duitsland) wordt al structureel een vast percentage (ca. 5%) besteed aan economisch, juridisch, sociaal, psychologisch en ethisch onderzoek. De AWT geeft hierbij het belang van onderzoek in Europees verband aan, omdat veel van de maatschappelijke aspecten niet alleen in Nederland spelen, maar ook internationaal.

6.4.4 NWO-PROGRAMMA MAATSCHAPPELIJKE COMPONENT GENOMICS

Het NWO-Programma Maatschappelijke Component Genomics is inmiddels gestart als onderdeel van de activiteiten van het Regie-orgaan Genomics en heeft als doelstelling: onderzoek naar de maatschappelijke component van genomics-onderzoek, inclusief communicatie en interactie tussen genomics-onderzoek en de maatschappij. Het onderzoek naar de maatschappelijke component van het genomics-onderzoek betreft:

1. De mogelijke gevolgen van het genomics-onderzoek, de normatieve beoordeling daarvan en eventuele regulering of bijsturing.
2. Het proces van interactie tussen enerzijds maatschappelijke discussies en besluitvorming over doelen, middelen en gebruik van resultaten van het genomics-onderzoek en anderzijds huidige en toekomstige mogelijkheden van het onderzoeksgebied.
3. Fundamentele vragen die door het genomics-onderzoek worden opgeroepen.

In dit programma kunnen zowel empirische als normatieve studies zinvolle bijdragen leveren en elkaar aanvullen en ondersteunen.

Bij het opstellen van dit programma is men uitgegaan van het door de commissie Wijffels geadviseerde bedrag van 22,7 miljoen EUR. Voor de eerste subsidieronde is 2,3 miljoen EUR beschikbaar uit eigen middelen van NWO. Na de nadere uitwerking van het programma (medio 2002) zal meer financiering beschikbaar komen.

6.4.5 Onderzoeksprogramma Programma evaluatie regelgeving; deelprogramma Toepassing genetica in de gezondheidszorg; juridische aspecten (ZonMw)

Binnen het programma evaluatie regelgeving bestaat het deelprogramma "Toepassing genetica in de gezondheidszorg; juridische aspecten". Dit is het laatste deelprogramma van het programma 'evaluatie regelgeving' dat bij ZonMw loopt tot en met 2001. In het deelprogramma wordt in kaart gebracht welke vragen rakend aan de rechtspositie van de patiënt/consument zich opdringen naar aanleiding van de benuttingsmogelijkheden van de genetica in de gezondheidszorg. Uiteindelijk dient het huidige stelsel van wet- en regelgeving te worden getoetst op doeltreffendheid en beschermingsniveau. Dit deelprogramma, met een totaal budget van 0,19 miljoen EUR, is het enige programma gericht op de juridische aspecten van het genomonderzoek.

In dit hoofdstuk geeft de RGO een overzicht van zijn conclusies en aanbevelingen uit de vorige hoofdstukken. De Raad komt tot de conclusie dat met behulp van financiering uit de eerste, tweede en derde geldstroom al heel veel onderzoek op het gebied van genomics is uitgevoerd of gestart. Door het Regieorgaan Genomics worden zwaartepunten ingesteld op vier thema's, waaronder infectieziekten en multifactoriële aandoeningen. De impuls die uitgaat van de huidige stimulering van genomics zal op termijn zonder enige twijfel leiden tot veranderingen in de medische praktijk, alleen al door verdieping van het inzicht in de pathogenese van vele aandoeningen. De Raad verwacht evenwel dat veel van de voorspelde toepassingen van de kennis over het genoom pas op de langere termijn in de praktijk zullen komen. In dit advies geeft de Raad prioriteit aan die aandachtsvelden waar praktische toepassingen van het onderzoek binnen korte termijn (vijf jaar) consequenties zullen hebben voor de medische praktijk.

Hieronder worden de aanbevelingen per aandachtsveld behandeld, waarbij ter onderbouwing enkele voorbeelden uit de vorige hoofdstukken zijn geselecteerd.

7.1 DIAGNOSTIEK OP HET GEBIED VAN DE MICROBIOLOGIE EN DE PATHOLOGIE

Voor de komende jaren liggen grote beloften op het terrein van de diagnostiek, zowel voor het individu als op populatieniveau. Daarbij dient men zich steeds af te vragen: helpt diagnostiek op DNA-niveau? Wat voegt het toe aan de bestaande diagnostiek? Klinisch onderzoek en HTA-onderzoek zijn nodig om op die vragen een antwoord te geven. Nieuwe diagnostische technieken voor bepalingen op DNA-niveau bevinden zich in verschillende stadia van ontwikkeling. Op een aantal terreinen, waaronder de diagnostiek van leukemieën en tuberculose, zijn de DNA-technieken zover ontwikkeld dat ze in de klinische praktijk kunnen worden toegepast of inmiddels al worden toegepast. Voor deze groep, de 'reeds ontwikkelde technieken', is het van belang te weten of diagnostiek op DNA-niveau meerwaarde kan hebben boven bestaande technieken, of dat DNA-diagnostiek aanvullend onderzoek is. Essentieel is dat een vergelijking plaatsvindt met bestaande, conventionele methoden. Daarbij moet niet alleen gelet worden op specificiteit, sensitiviteit, snelheid en kosten van de bepaling, maar met name ook op de impact op public health, patiëntveiligheid en

kwaliteit van zorg. Soorten van onderwerpen waar dit onderzoek op gericht kan worden zijn:

- Tuberculose: is het mogelijk en zinvol de conventionele diagnostiek (waaronder de sputumkweek) te vervangen door een snelle DNA-test met bredere toepassingsmogelijkheden?
- Antibiotica-gevoeligheidsbepaling: kunnen conventionele antibiotica-gevoeligheidstesten worden vervangen door DNA-technieken bij de diagnostiek van multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en vancomycine-resistente enterococcon (VRE) en andere microorganismen?
- Humaan Papilloma Virus (HPV): wat is de waarde van DNA-diagnostiek op HPV bij de screening op cervixcarcinoom? De RGO acht het raadzaam bij dergelijk onderzoek ook de consequenties voor de organisatie van de zorg te bezien.

Ook voor diagnostische DNA-bepalingen die nog in ontwikkeling zijn is het belangrijk te letten op voor- en nadelen ten opzichte van bestaande, conventionele technieken. Ofschoon de nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek met behulp van DNA-bepalingen legio zijn, beveelt de Raad aan het onderzoek in eerste instantie te richten op bepalingen waarvan de uitkomst praktische consequenties zal hebben, zoals bijvoorbeeld het vaststellen van een prognose of het instellen van een bepaalde behandeling.

7.2 FARMACOGENETICA

Op grond van het signalement van de Gezondheidsraad over farmacogenetica en recente publicaties op dit gebied concludeert de RGO dat de resultaten van onderzoek op het gebied van geneesmiddelenmetabolisme het dichtst bij toepassing in de praktijk liggen. Op basis van de huidige kennis over relevante polymorfismen kunnen nog geen betrouwbare voorspellingen gedaan worden over de optimale dosering voor het individu.

De aanbevelingen luiden als volgt:

- Om dosisaanpassing op grond van genotypering in de praktijk mogelijk te maken is onderzoek nodig bij grotere groepen patiënten dan tot nu toe het geval is.
- Meer onderzoek is nodig om bij individuele patiënten een voorspelling te kunnen doen over het metabolisme van bepaalde geneesmiddelen op grond van hun genotype. Daarbij zal tevens de kosten-effectiviteit van genotypering t.b.v. dosisaanpassing beoordeeld moeten worden.

In het hoofdstuk over farmacogenetica geeft de Raad enkele voorbeelden van geneesmiddelen die door hun bijwerkingen of moeizame dosering in onbruik

zijn geraakt en waarvan de bijwerkingen berusten op de genetische variaties in het metabolisme.

Het voorspellen van ongevoeligheid of overgevoeligheid voor bepaalde farmaca is een toepassing die waarschijnlijk nog ver van de praktijk ligt. Toch zou het nuttig zijn als men door een eenvoudige bepaling responders van non-responders kon onderscheiden, in het bijzonder bij kostbare geneesmiddelen met een aanzienlijk percentage non-responders. Ook de verschillen in effect van bepaalde geneesmiddelen bij diverse etnische groepen dienen onderzocht te worden. De Raad beveelt aan het onderzoek in deze richting toe te spitsen op polymorfismen die voor de praktijk interessant zijn.

7.3 ONTWIKKELING VAN GENEESMIDDELEN EN NIEUWE INTERVENTIES

De bioinformatica is essentieel gebleken voor de ontwikkeling van geneesmiddelen op basis van genomics. Er is behoefte aan bijvoorbeeld virtuele driedimensionale weergave van eiwitten, identificatie van aangrijpingspunten en strategieën voor het zoeken in databanken. De RGO verwacht dat de reeds ingezette intensivering van het genoomonderzoek (met inbegrip van het eiwitonderzoek) voldoende impuls zal geven om ook in de toekomst nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te identificeren.

De ontwikkeling van genterapie met non-virale vectoren gaat zo snel, dat klinische toepassing binnen afzienbare tijd mogelijk lijkt. Klinisch onderzoek is nodig om de waarde van genterapie in de praktijk te bepalen. Op dit moment is daar geen financieringsbron voor. De Raad beveelt dan ook aan (financiële) ruimte te scheppen voor translationeel onderzoek, d.w.z. onderzoek dat nodig is om de genterapie uit het laboratorium naar de klinische situatie over te brengen. Tevens dient het aantrekkelijk te worden voor bedrijven om in deze ontwikkeling te investeren, bijvoorbeeld door te zorgen dat een registratie van deze vectoren mogelijk wordt. Mogelijkheden voor financiering van dit onderzoek zijn onder meer te vinden in het fundamenteel-strategische Innovatiegericht Onderzoeksprogramma (IOP) Genomics of het ICES-KIS programma, maar ook financiering door middel van een nieuw (deel)-programma bij ZonMw behoort tot de mogelijkheden.

Naar verwachting zal het genoomonderzoek ook tot innovatie in de ontwikkeling van vaccins leiden. Ofschoon deze toepassing mogelijk verder van de praktijk staat dan genterapie, zal de ontwikkeling waarschijnlijk zeer snel gaan. De RGO meent dat onderzoek in deze richting ondersteuning verdient. Naar het oordeel van de Raad hoort innovatieve vaccinontwikkeling op basis van

genomics bij het onderzoeksthema Infectieziekten. Het ligt dan ook voor de hand dat het Regie-orgaan genomics de gewenste ondersteuning biedt.

7.4 MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN

De aandacht voor multifactoriële aandoeningen is in dit advies beperkt gebleven tot aandoeningen met een bekende erfelijke (monogenetische) component waarbij preventieve en/of therapeutische interventies mogelijk zijn (zie 7.5). Aandoeningen waarbij zwakke associaties met genen zijn en waarbij omgevingsinvloeden een grote rol spelen, hebben in dit advies niet expliciet aandacht gekregen. Het ontstaan van multifactoriële ziekten is één van de inhoudelijk thema's die uitgangspunt zijn geweest voor de invulling van de nationale strategie voor genomics, uit te voeren door het Regie Orgaan Genomics. De RGO verwacht dan ook dat er de komende jaren voldoende aandacht voor onderzoek in deze richting is, o.a. onderzoek naar gen-omgevingsinteracties ("nature-nurture"). Op termijn zal wellicht prioritering nodig zijn, zeker als de (fundamentele) kennis blijft groeien maar de groei in de onderzoekinfrastructuur stabiliseert. De Raad heeft zich voorgenomen een afzonderlijk advies over multifactoriële aandoeningen en gen-omgevingsinteracties uit te brengen.

7.5 ERFELIJKE ZIEKTEN OP VOLWASSEN LEEFTIJD

De vier casusbeschrijvingen in het gelijknamige hoofdstuk illustreren het belang van kennis over de relatie tussen fenotype en genotype van bepaalde chronische aandoeningen. Die kennis is essentieel om verantwoorde beslissingen te kunnen nemen over interventies op populatieniveau, zoals screening. Kennis over erfelijke aanleg voor deze aandoeningen kan onder bepaalde condities aanleiding zijn tot familieonderzoek. Eén van die condities is de mogelijkheid om therapeutisch of preventief in te grijpen. De kennis rond de beschreven aandoeningen is niet in alle gevallen even ver en in gelijke richting ontwikkeld. Een algemene aanbeveling is dan ook dat het onderzoek zich in eerste instantie moet toespitsen op een grondige beschrijving van de relatie tussen fenotype en genotype bij chronische aandoeningen die zich lenen voor preventieve of therapeutische maatregelen.

Behalve de relatie tussen genotype en fenotype illustreren de casusbeschrijvingen elk weer een ander aspect van de toepassing van genetische kennis, de bijkomende problemen en het onderzoek dat kan bijdragen aan een oplossing van die problemen.

- Voor hemochromatose is vooral kennis nodig over de vraag hoe vaak de homozygote en heterozygote toestand tot ziekte leidt, en tot welke ziekte, voordat besloten kan worden over het al dan niet instellen van een landelijke vorm van genetische screening. Wellicht is screening meer aangewezen bij subgroepen van personen die reeds een ziekte hebben (diabetes, leverziekte). Een studie daarnaar zou tevens moeten ingaan op de onzekerheden die ook de Gezondheidsraad al in zijn rapport over HC signaleerde. Onderzocht dient te worden of genotypering voor screeningsdoeleinden een meerwaarde heeft boven de conventionele biochemische (fenotypische) diagnostiek. Het is wenselijk de kennis over de betrokken genen toe te passen in pathologisch-anatomisch onderzoek naar de rol van hemochromatose bij de progressie van chronische leverziekten.
- Bij familiäre hypercholesterolemie is sprake van een groot aantal mutaties die niet alle een even groot risico op het ontwikkelen van hart en vaatziekten geven. Hier is het nodig om eerst te onderzoeken welke mutaties de grootste risico's geven, alvorens DNA-technieken in te zetten bij familieonderzoek. De consequenties van familiäre hypercholesterolemie voor de verzekeraarbaarheid onderstrepen de noodzaak van onderzoek naar juridische aspecten (zie ook 7.6).
- Om onnodige (invasieve) diagnostiek en ernstige complicaties van familiäre mediterrane koorts (FMF) te voorkomen is onderzoek naar de relatie genotype-fenotype en naar de penetrantie van de mutatie nodig. Onderzocht moet worden in hoeverre DNA-diagnostiek en genetische screening of familieonderzoek in bepaalde etnische groepen kan bijdragen aan het voorkómen van van FMF. Naar aanleiding van dit voorbeeld beveelt de Raad aan bij het genomonderzoek voldoende aandacht te schenken aan de verschillende etnische groepen in de Nederlandse bevolking. Daarbij dient men rekening te houden met culturele aspecten die relevant zijn voor genetisch onderzoek, zoals consanguiniteit in bepaalde bevolkingsgroepen.
- Onderzoek naar de relatie tussen fenotype en genotype heeft uitgewezen dat een genetische screening op factor V Leiden niet zinvol is. Bij een afweging van het individuele risico op veneuze trombose heeft de bepaling van de mutatie een ondergeschikte rol. Onderzocht dient te worden in hoeverre die bepaling binnen families waarin veneuze trombose voorkomt nuttig is voor preventie of behandeling. Het voorbeeld van factor V Leiden illustreert tevens het belang van epidemiologisch onderzoek met aandacht voor de relatie fenotype-genotype, dat uitwijst of screening al dan niet zinvol is.

7.6 MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN

Bij het beschouwen van de nieuwe toepassingen van genetische kennis rijzen vragen waaruit de RGO concludeert dat de financiering van het onderzoek naar ethische en juridische aspecten gecontinueerd moet worden. In de hoofdstukken over diagnostiek, farmacogenetica en erfelijke ziekten op volwassen leeftijd zijn enkele van die aspecten met name genoemd. De vraagstukken die prioriteit verdienen zijn nader beschreven in hoofdstuk 6 (Maatschappelijke aspecten van het genomonderzoek). De Raad verwacht dat het onderzoek naar ethische aspecten een plaats zal kunnen krijgen binnen het NWO Programma Maatschappelijke Component Genomics. Zoals eerder gesteld verdient ook het ZonMw-deelprogramma “Toepassing genetica in de gezondheidszorg; juridische aspecten” voortzetting.

Voorrang zou gegeven moeten worden aan onderzoek dat zich richt op de consequenties van toepassingen die nu al in de praktijk mogelijk zijn, zoals bijvoorbeeld genetische screening op hemochromatose. Per toepassing dient een afweging gemaakt te worden tussen de verwachte voordelen en mogelijke nadelige consequenties. Voor de besluitvorming over genetische screening is het belangrijk te weten hoe vrijblijvend of directief zo’n screening mag zijn, en hoe bij een maximum aan keuzevrijheid toch een zo groot mogelijk aantal deelnemers te bereiken is.

De Raad onderkent dat kennis over iemands genetische constitutie ongewenste bijeffecten kan hebben. Dit komt naar voren bij de bepaling van polymorfismen t.b.v een optimale geneesmiddelendosering: bepaalde polymorfismen kunnen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een ernstige aandoening. Als het mogelijk wordt geneesmiddelen individueel te doseren op grond van dergelijke polymorfismen, zal het nodig zijn onderzoek te doen naar de psychologische gevolgen van kennis over die verhoogde risico’s.

Kennis over verhoogde risico’s kan tevens een ongunstige invloed hebben op verzekeraarbaarheid of toegang tot werk. De Raad vindt dat regelgeving (zo nodig in Europees verband) die ongunstige invloed moet tegengaan. In het kader van de het Programma Evaluatie Regelgeving Gezondheidszorg van ZonMw kan bezien worden in hoeverre de huidige regelgeving voldoet. De minister van VWS heeft ZonMw daarover al geconsulteerd. Gezien de snelle ontwikkelingen op het gebied van genomics dient de evaluatie van de wetgeving op gezette tijden herhaald te worden. Als blijkt dat de regelgeving aangepast moet worden, dient het gebruik van patiëntengegevens voor wetenschappelijk onderzoek mogelijk te blijven (zie onder).

7.7 GEBRUIK VAN PATIËNTGEGEVENS EN LICHAAMSMATERIAAL

De RGO signaleert een spanningsveld tussen privacybescherming enerzijds en de beschikbaarheid van gegevens en lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek anderzijds. In Nederland bestaan unieke mogelijkheden voor onderzoek naar de rol van genen als prognostische factor voor bepaalde aandoeningen. Een gegevensverzamelingen zoals het landelijke pathologisch-anatomische archief (PALGA) is in het buitenland (behalve wellicht in gedeelten van Denemarken en Zweden) niet voorhanden. Verder zijn in Nederland diverse biobanken, waarin goed gedocumenteerd materiaal over perioden van 20 tot 30 jaar is verzameld. Biobanken bestaan weliswaar ook in het buitenland, maar Nederland heeft het voordeel van een uniforme goede gezondheidszorg en een goede bevolkingsregistratie, waardoor mensen in hun ziekte en levenstraject gemakkelijker te volgen zijn. Dit maakt het mogelijk onderzoek te doen waarvoor in bijvoorbeeld Groot-Brittannië nu speciaal een biobank wordt opgezet¹⁰. Bovendien zijn buitenlandse biobanken (zoals “Nurses study” en “Physicians Health study” in de VS) vaak gericht op geselecteerde populaties.

De Raad vindt dan ook dat gezocht moet worden naar mogelijkheden om het in Nederland verzamelde materiaal te gebruiken voor onderzoek dat uiteindelijk de gezondheidszorg ten goede zal komen. Het gesignaleerde knelpunt verdient aandacht in de nationale strategie die door het Regie-orgaan genomics wordt opgesteld. Aan een oplossing kan bijgedragen worden door bijvoorbeeld een voortzetting van het Programma Evaluatie Regelgeving Gezondheidszorg van ZonMw, gericht op de afweging tussen privacybescherming en gegevensverzameling. Zo’n (deel)programma dient een antwoord te geven op de vraag hoe men binnen de Europese regelgeving een optimaal en maatschappelijk verantwoord gebruik van patiëntgegevens mogelijk kan maken. Uit de resultaten van zo’n programma dient tevens duidelijk te worden of, en zo ja, hoe de Nederlandse wetgeving op dit punt veranderd moet worden. Mocht de wetgever het nodig achten onderzoeksvoorstellen vooraf te toetsen op verantwoord gebruik van de biobanken, dan zou de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) daarvoor een goede kandidaat zijn.

¹⁰ Voor actuele informatie over BioBank UK: www.wellcome.ac.uk/en/1/biovenpop.html

REFERENTIES

- Aitman TJ. DNA microarray in medical practice. *Br Med J* 323: 611-615, 2001.
- Allaerts W. Zeggenschap Lichaamsmateriaal bij Nader Gebruik: "Zelfregulering en wettelijke regelgeving moeten elkaar aanvullen". *Mediator* 13: 26-28, 2002.
- Allen K, Williamson R. Should we genetically test everyone for haemochromatosis? *J Med Ethics* 25: 209-214, 1999.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet* 351: 659-664, 1998.
- Beutler E et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 359: 211-218, 2002.
- Bonten MJM et al. Wat te doen als men vancomycine resistente enterokokken aantreft? *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 2545-2549, 2000.
- Breuning MH, Bakker E. Van gen naar ziekte; marenostriene en familiale mediterrane koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 1728-1730, 2000.
- Cosmi B et al. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *Br Med J* 322:1024-1025, 2001.
- Dakhorst J, Enzing CM. Inventarisatie van het Nederlands onderzoek op het terrein van de maatschappelijke aspecten van het Humane Genome Project. Delft: TNO-STB, 2000; TNO-rapport STB-00-42.
- Devilee P et al. Van gen naar ziekte; van BRCA1 of BRCA2 naar mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 2549-2551, 2000.
- Eisenberg S et al. Diagnosis of familial Mediterranean fever by a molecular genetics method. *Ann Int Med* 129: 539-542, 1998.
- Fodde R et al. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nature reviews cancer* 1:55-67, 2001.
- Gezondheidsraad: Prenatale screening: Downsyndroom, neurale buisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr. 2001/11.

Gezondheidsraad: Farmacogenetica. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienr. 2000/19.

Gezondheidsraad: Familiare hypercholesterolemie en de Wet op de medische keuringen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr. 2001/26.

Gezondheidsraad: Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr. 1999/21.

Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publikatie nr 1998/11.

Gezondheidsraad: Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag, 1994; publicatie nr 1994/22.

Giordano PC. Hemoglobinoopathieën in Nederland. Diagnostiek, epidemiologie en preventie [proefschrift]. Leiden, 1998. Zie ook *Ned Tijdsch Geneesk* 144: 1910-1913, 2000.

Heijboer H et al. Een jaar neonatale screening op sikkelcelziekte in het Emma Kinderziekenhuis / Academisch Medisch Centrum. *Ned Tijdsch Geneesk* 145: 1795-1799, 2001.

Holzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *New Engl J Med* 343: 141-144, 2000.

Kruijff AF, Schreuder RF. Toekomstscenario's Voorspellende Geneeskunde. Den Haag: Rathenau Instituut, 1999; werkdocument 73.

Manson WL, Snelle detectie van actieve en latente Mycobacterium tuberculosis-infecties met nieuwe test. *Ned Tijdschr Geneesk* 145: 1762, 2001.

Middeldorp S et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the Factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 135:322-327, 2001.

Nebert DW, Bingham E. Pharmacogenomics: out of the lab and into the community. *Trends Biotechn* 19:519-523, 2001.

Nederlandse Hartstichting: Strategie Vascular Genomics. Den Haag, april 2001.

Nobbenhuis MA et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354: 20-25, 1999.

NVOG-standpunt nr.9 HPV en cervixpathologie, februari 1999.

Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 355:1358-1361, 2000.

Scully E (ed.). Case Records of the Massachusetts General Hospital. *New Engl J Med* 341: 539-599, 1999.

Sijbrands EJ et al. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hyper-cholesterolaemia: family tree mortality study. *Br Med J* 322: 1019-1023, 2001.

Steen LF van der et al. Uitbraak van vancomycine resistente *Enterococcus faecium* op een afdeling Nefrologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 2568-2572, 2000.

Umans-Eckenhuisen MAW et al. Review of first 5 years of screening for familial hyper-cholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*, 357: 165-168, 2001.

Umans-Eckenhuisen MAW et al. Opsporing van patiënten met familiale hyper-cholesterolemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 143: 1157-1161, 1999.

Veer IJ van 't et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-536, 2002.

Vineis P et al. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet* 357: 709-712, 2001.

VWS: Toepassing van genetica in de gezondheidszorg; beleidsnota. Tweede Kamer, vergaderjaar 2000-2001, 27 543, nr. 2.

VWS: Toepassing van genetica in de gezondheidszorg; verslag van een schriftelijk overleg. Tweede Kamer, vergaderjaar 2000-2001, 27 543, nr. 3.

VWS: Evaluatie Wet op de medische keuringen. Brief van de minister van VWS aan de Tweede Kamer, vergaderjaar 2001-2002, 28 172 nr. 1.

Wannet WJB, de Neeling AJ en Geubbels ELPE. MRSA in Nederlandse ziekenhuizen: surveillance-resultaten 1998-1999 en toekomstige ontwikkelingen. *Infectieziekten Bulletin* 12:15-18, 2000.

Weide J van der et al. Benodigde dagdosis fenytoïne verlaagd bij genetisch bepaald traag geneesmiddelmetabolisme en onbeïnvloed bij gelijktijdig gebruik van andere anti-epileptica. *Ned Tijdschr Geneesk* 145:312-315, 2001.

Geraadpleegde web-sites

www.cdc.gov/genetics/

www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/mrsa.html

www.hemochromatose.nl

www.wellcome.ac.uk/en/1/biovenpop.html

LIJST VAN AFKORTINGEN

AFLP	geamplificeerd fragmentlengte polymorfisme
AMC	Academisch Medisch Centrum
AWT	Adviesraad voor het Wetenschaps- en Technologiebeleid
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BRCA	borstkanker-gen
CF	cystic fibrosis, taaislijmziekte
CHT	congenitale hypothyreoïdie
CIN	cervical intra-epitheliale neoplasie
DNA	deoxyribonucleïnezuur
FCH	familiaire gecombineerde hyperlipidemie
FH	familiaire hypercholesterolemie
FISH	fluorescentie in situ hybridisatie
FMF	familiale mediterrane koorts
HC	primaire hemochromatose
HIV	humaan immunodeficiëntie virus
HPV	humaan papilloma virus
HTA	Health Technology Assessment
HVN	Hemochromatose Vereniging Nederland
ICES-KIS	Interdepartementale Commissie Economische Structuur en Kennis Infrastructuur
INH	isoniazide
IOP	Innovatiegericht Onderzoeksprogramma
LDL	low density lipoproteïne
MRD	minimal residual disease
mRNA	messenger RNA
MRSA	methicilline resistente Staphylococcus aureus
MW-NWO	Gebied Medische Wetenschappen van NWO (sinds 15 juni ZonMw)
NAT	N-acetyltransferase
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
OCenW	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
PCR	polymerase chain reaction
PKU	phenylketonurie
RFLP	restriction fragment length polymorfism
RGO	Raad voor Gezondheidsonderzoek
RNA	ribonucleïnezuur
StOEH	Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie
TCA	tricyclisch antidepressivum
TMTP	thiopurine methyltransferase
TNO	Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek
TNO-STB	TNO Strategie, Technologie en Beleid

VRE	vancomycine-resistente Enterococcus
VSOP	Vereniging voor Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijke en/of aangeboren aandoeningen
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBP	Wet bescherming persoonsgegevens
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst
ZON	ZorgOnderzoek Nederland (sinds 15 juni 2001 ZonMw)
ZonMw	ZorgOnderzoek Nederland Medische Wetenschappen

BIJLAGE 1

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

De voorzitter van de Raad voor Gezondheidsonderzoek
prof. dr. H.G.M. Rooijmans
Postbus 16052
2500 BB DEN HAAG

Ons kenmerk
BIO/ICT-2059162
Onderwerp
Adviesvraag Public Health en Genomics

Inlichtingen bij
C.M. Vos

Doorkiesnummer
070 - 3405057
Bijlage(n)

Den Haag
28 APR. 2000
Uw brief

Geachte heer Rooijmans,

Op de beleidsterreinen waarvoor VWS (mede)verantwoordelijkheid draagt, is sprake van een aantal maatschappelijke en wetenschappelijk/technologische ontwikkelingen die tot aanzienlijke veranderingen van de gezondheidssector aanleiding zullen geven. Die veranderingen betreffen in essentie een omslag in denken van ziektegericht naar gezondheidsgericht, van cure naar preventie. Binnen het ministerie van VWS zijn die veranderingen nader geduid en zijn twee daaraan gerelateerde kennislacunes geïdentificeerd, die liggen op de gebieden Public Health en Genomics. De komende jaren zullen deze gebieden in het onderzoeks- en kennisbeleid van OCenW en VWS een prominente plaats krijgen, vanuit beider observatie dat deze kennisgebieden onvoldoende binnen de huidige kennisinfrastructuur worden opgepakt.

Onze vraag aan de RGO is om vanuit het perspectief van het volkgezondheid- en gezondheidszorgbeleid de kennislacunes op het gebied van Public Health en Genomics nader in kaart te brengen en aanbevelingen te doen op welke wijze het onderzoek naar deze thema's het beste gestalte kan krijgen binnen de Nederlandse kennisinfrastructuur. De vraagstellingen die achter de container-begrippen 'Public Health en 'Genomics' schuil gaan, zijn breed en betreffen veel aspecten. De vraag aan de RGO is de essentie van de bedoelde gebieden in onderzoekstermen te benoemen en aan te geven wat er nodig is om beide gebieden op een adequaat niveau te verankeren in de huidige kennisinfrastructuur. De probleembeleving onzerzijds is dat de huidige kennisinfrastructuur niet is ingericht om de bedoelde kennislacunes adequaat op te vullen. Er zijn nog weinig kaders van waaruit de relevante vragen kunnen worden opgepakt. Nieuwe onderzoekprogramma's en nieuwe, multidisciplinair samengestelde onderzoeksteams lijken nodig om in de boven geduide kennislacunes te voorzien.

VWS

De adviesvraag betreft dus in belangrijke mate een afbakeningsvraag. De uitnodiging is de afbakening niet te nauw te kiezen en tevens de reeds bestaande invulling en programma's op dit gebied in ogenschouw te nemen. Met betrekking tot Public Health zouden wij het op prijs stellen wanneer u 'vragen met betrekking tot determinanten van gezondheid (wat ervaren we als gezond) en de relatie tussen gedrag en gezondheid' nadrukkelijk in ogenschouw wilt nemen. Wij weten dat binnen de RGO wordt overwogen te adviseren over het onderzoek op het gebied van de sociale geneeskunde en de arbeidsgeneeskunde. Deze onderwerpen hebben duidelijke Public Health aspecten. Wij kunnen ons voorstellen dat u deze onderwerpen een plaats kunt geven binnen de thematiek van Public Health. Contactpersoon binnen VWS voor dit onderwerp is mw drs. P.A. Loekemeijer, tel 070 - 3407218.

Wat betreft het thema Genomics gaat het ons nadrukkelijk om de kennisontwikkeling die nodig is om de producten, hulpmiddelen en zorg-praktijken die voortkomen uit genomics op een verantwoorde wijze maatschappelijk in te bedden. Het preklinische onderzoek krijgt reeds veel aandacht. Wat echter met het oog op de toekomst ook nodig is, is kennisontwikkeling op het gebied van klinische toepassingen en maatschappelijke effecten. Wij verzoeken u uw advisering rondom genomics met name te richten op de klinische en maatschappelijke aspecten, uiteraard rekening houdend met de initiatieven en programma's op het preklinische vlak. Contactpersoon binnen VWS voor dit onderwerp is dhr dr.ir. C.M. Vos, tel 070 - 3405057.

Wij verzoeken u de mogelijkheden te bezien deze onderwerpen nog dit jaar te agenderen. De advisering kan wat ons betreft in fasen en in de vorm van deelrapporten plaats vinden. In principe zijn Public Health en Genomics aparte onderwerpen en verdienen ze aparte advisering. Er lijkt evenwel enige sprake van overlap. In hoeverre u de thema's gezamenlijk dan wel gescheiden of nog verder opgesplitst in subthema's wilt behandelen, laten wij graag over aan uw inzicht. Wij stellen ons voor in het kader van de voorbereiding van het werkprogramma 2001 - 2002 met u nadere afspraken te maken over de planning van het uit deze adviesaanvraag volgend adviestraject, alsmede over de prioritering van de verschillende adviesonderwerpen.

Wij hebben deze adviesaanvraag open willen formuleren. De vraag is uw expertise in te zetten om tot zo zinvol mogelijke afbakeningen en articulaties van de boven geduide thema's te komen, zodat die appelleren aan de kennisinfrastructuur en vervolgens tot relevante kennisontwikkeling leiden.

Hoogachtend,

de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

dr. E. Borst-Eilers

de Minister van Onderwijs,
Cultuur en Wetenschappen,

drs. C.M.L.H.A. Hermans

BIJLAGE 2

SAMENSTELLING COMMISSIE

prof.dr. S.W.J. Lamberts (voorzitter)	EUR
dr. T. Barneveld	CvZ (tot 1-9-2001)
prof.dr. L.P. ten Kate	VUMC
prof.dr. E.C. Klasen	NWO
prof.dr. M.M. Levi	AMC
dr. J. Van Loenhout	CvZ (vanaf 1-9-2001)
dr. W.R.F. Notten	TNO-PG
prof.dr. J.P. Vandenbroucke	LUMC
prof.dr. C. van Weel	KUN
drs. A. van der Zeijden	CG-Raad
dr. C.H. Langeveld (secretaris)	RGO
mw. drs. ing. S. Nekeman (junior secretaris)	RGO (tot 1/1/2002)
drs. H.W. Benneker (waarnemer)	RGO
prof.dr. H.G.M. Rooijmans (waarnemer)	RGO
mw. A.H. Hakkers (secretariële ondersteuning en lay-out)	RGO

BIJLAGE 3

SAMENSTELLING VAN DE VOORBEREIDENDE WERKGROEP

prof. dr. J.P. Vandenbroucke (voorzitter)	LUMC
prof. dr. E.C. Klasen	NWO
prof. dr. S. W.J. Lamberts	EUR
dr. W.R.F. Notten	TNO-PG
dr. T. Barneveld	CvZ
dr. C.H. Langeveld (secretaris)	RGO

Bijlage 4 Schematische indeling Genomics

1	2	3	4	5	6
Geneesmiddelen	Diagnostiek	Farmacogenetica	Erfelijke ziekten op volwassen leeftijd	Complexe genetische aandoeningen	Klassieke klinische genetica
<p>Recombinant technologie (bacteriën):</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuline - groeihormoon - beenmerggroefactoren - epo <p>P.M. via gen-transfer: pompase, tegen ziekte van Pompe;</p> <p>discussie over gebruik dieren: productie in cellen?</p> <p>Vaccin-ontwikkeling: - vaccin hepatitis B - (P.M.) malaria</p>	<p>Infectieziekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mRNA HIV (virus load) - herpes simplex - cytomegalie - chlamydia - papilloma virus - virale hepatitisiden <p>DNA tbc bacterie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epidemiologie <p>Ontwikkeling: - sneldiagnostiek resistentie</p> <p>Array techniek kanker: - lymfatische vs. myelotde leukemie</p>	<p>Farmacogenetica I</p> <p>Voorspelling geneesmiddel metabolisme</p> <ul style="list-style-type: none"> - minder bijwerkingen - sneller/optimaal effect - keuze geneesmiddel <p>genetische basis: CYP2-genen en allelen</p> <p>toepassing in</p> <ul style="list-style-type: none"> - psychiatrie (depressie) - neurologie (epilepsie) - oncologie <p>Farmacogenetica II</p> <p>Voorspelling keuze van optimaal geneesmiddel, vooral bij grote multicausale syndromen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypertensie - diabetes - atherosclerose - vetzucht - dementie <p>in ontwikkeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ApoE4 - ACE - cholesterol (CETP) - β-adrenoceptor 	<p>voorbeelden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hemochromatose (C282Y, H631D) - familiale mediterrane koorts (M680I, M694V, V726A) - factor V Leiden <p>Bepaling voor deze aandoeningen in vrijwel alle academische centra voorhanden.</p> <p>Discussiepunten: - indicatie? - vergoeding? - rol?</p>	<p>Kennis over polygenetisch bepaalde aandoeningen kan leiden tot voor-spellende geneeskunde. Ook kennis over de betekenis van genetische polymorfismen draagt bij aan voorspellende geneeskunde.</p> <p>Nog in ontwikkeling (genetische epidemiologie), nog niet toepasbaar</p>	<p>Monogenetische aandoeningen, chromosoom-afwijkingen</p>

discussie over ethische en maatschappelijke problematiek

BIJLAGE 5

GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN

dr. F. Arwert	VUMC
prof. dr. P. Brakman	TNO-PG
prof. dr. J.J.M. van Dongen	EUR
dr. J.D.A. van Embden	RIVM
prof. dr. G.J. Fleuren	LUMC
mw. prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls	VUMC

BIJLAGE 6

INITIATIEVEN OP HET GEBIED VAN GENOMICS EN GEZONDHEIDSONDERZOEK IN NEDERLAND

INLEIDING

Deze bijlage geeft een overzicht van lopende en reeds afgeronde initiatieven in Nederland op het gebied van genomics, en wel ten aanzien van onderzoekprogrammering, beleid en ethiek. Het overzicht is slechts gericht op grote initiatieven en is zodoende niet volledig. De vele instellingen die zich bezig houden met de uitvoering van het genomics-onderzoek zijn niet opgenomen, evenmin als ontwikkelingen van na 1 januari 2002.

Hieronder worden eerst, in volgorde van verschijnen, de rapporten beschreven die betrekking hebben op het gehele terrein van genomics. Dit begint met de *Technologie Radar* in 1998, dat in 1999 werd vervolgd met een workshop *Life sciences: genomics*. Naast het verschijnen van het *Strategisch Actieplan Genomics* heeft een aantal meer specifieke initiatieven plaatsgevonden, zoals het briefadvies van de AWT en het ICES/KIS themarapport *Life sciences and technologies for better health and food and for sustainable industrial processes*. Deze initiatieven zijn beschreven onder het kopje ‘specifieke initiatieven’. Het advies van de Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics (Commissie Wijffels) is tot nu toe het laatste algemene rapport op het gebied van genomics.

Onder het kopje ‘beleidsnota’s’ worden drie documenten besproken. Allereerst de nota *Toepassing genetica in de gezondheidszorg*, die is uitgebracht na het verschijnen van het Strategisch Actieplan en die een standpunt bevat op een aantal (hier niet beschreven) rapporten van de Gezondheidsraad. Ongeveer tegelijk met deze nota hebben verschillende departementen gezamenlijk een nota uitgebracht, de *Integrale Nota Biotechnologie*. Ten derde is, voorbereid door de Commissie Wijffels, in juni 20012 het kabinetsstandpunt op het *Strategisch Actieplan Genomics* verschenen waarin verbanden worden gelegd met een aantal van bovengenoemde nota’s en initiatieven.

Als laatste wordt beschreven welke onderzoeksprogramma’s op het gebied van genomics reeds van start zijn gegaan of op korte termijn zullen starten.

ALGEMENE INITIATIEVEN

1 TECHNOLOGIE RADAR

Naar aanleiding van een onder leiding van het ministerie van Economische Zaken in 1998 afgeronde serie toekomstverkenningen, *Technologie Radar* genoemd, zijn vijftien technologiegebieden geïdentificeerd die als strategisch voor de Nederlandse economie kunnen worden beschouwd. Een van die technologiegebieden is *Life sciences: genomics*. In september 1999 is vervolgens een ‘Radarworkshop’ gehouden met als doel een agenda met concrete

actiepunten op te stellen ter versterking van de genomics-kennisinfrastructuur. Aan de workshop deden deskundigen mee afkomstig van kennisinstellingen, bedrijven, overheid en intermediaire organisaties.

Tijdens de workshop zijn de volgende conclusies getrokken:

Het belang van genomics is groot en verdient daarom verdere versterking.

- Nederland speelt een rol in genomics, echter niet op een schaalgrootte als bijvoorbeeld de VS, Duitsland en Frankrijk. Oorzaak is dat de Nederlandse kennis versnipperd is over verschillende kleine onderzoeksgroepen. Om aansluiting te houden met het buitenland dient Nederland zijn positie te versterken op zowel fundamenteel, strategisch en toepassingsgericht terrein als met betrekking tot startende bedrijven.
- Snelle ontwikkeling van genomics is moeilijk bij te houden, bovendien heeft genomics een slecht imago door onbekendheid. Hieraan moet aandacht worden besteed.
Krachtenbundeling door coördinatie van de verschillende groepen is gewenst.
- Bio-informatica speelt een cruciale rol bij genomics. Om genomics te ontwikkelen moet ook de bio-informatica worden ontwikkeld.

2 STRATEGISCH ACTIEPLAN GENOMICS

Naar aanleiding van de Radarworkshop hebben twee werkgroepen met een brede vertegenwoordiging vanuit de biomedische sector en de agrofood-sector het *Strategisch Actieplan Genomics* voor Nederland ontwikkeld. Het Actieplan is in juni 2000 aan het kabinet aangeboden. Benadrukt wordt dat een forse investering van de Nederlandse overheid op korte termijn noodzakelijk is en dat er sterke behoefte is aan landelijke coördinatie van genomics-gerelateerde activiteiten. De potentiële mogelijkheden van genomics als groeigebied voor de samenleving staan wat betreft omvang, technologisch en kennisintensief karakter op gelijk niveau met de revolutie veroorzaakt door de informatietechnologie.

Versterkingsacties zijn onder andere:

- Prioriteit voor fundamenteel onderzoek.
- Aanschaf van goede apparatuur, ingebed in een coherent onderzoeksprogramma.
- Optimaal gebruik van de aanwezige kennis in Nederland, door een netwerk van multidisciplinaire kenniscentra en de oprichting van een Centraal Genomics instituut.
- Verbeteren imago bètawetenschappen, zodat er meer onderzoekers komen voor zowel genomics-onderzoek als voor bio-informatica.
- Stimuleren van biotechbedrijven.

Het Strategisch Actieplan kan worden gezien als één van de belangrijkste beleidsdocumenten op het gebied van genomics. Het staat aan de basis van allerlei nieuwe ontwikkelingen.

3 TIJDELIJKE ADVIESCOMMISSIE KENNISINFRASTRUCTUUR GENOMICS

In het Strategisch Actieplan wordt een beroep op de overheid gedaan bij te dragen aan de benodigde investeringen in versterking van genomics. Dit is samen met andere plannen die kennisinstellingen, intermediaire organisaties en bedrijven in de afgelopen periode hebben ontwikkeld met het oog op substantiële investeringen in het genomics-onderzoek, aanleiding geweest voor oprichting van de *Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics* (Commissie Wijffels). Deze Commissie heeft een advies uitgebracht over de versterking van de kennisinfrastructuur van genomics, meer in het bijzonder over de volgende vragen:

- Wordt genomics een terrein geacht waarop Nederland een krachtige investeringsimpuls zou dienen te ondernemen?
- Op welke terreinen dient dat te gebeuren om maximaal effect te krijgen?
- Hoe kan een optimale samenhang tussen deze investeringen worden gerealiseerd?
- Welke concrete extra investeringen zijn noodzakelijk ten opzichte van wat nu reeds wordt geïnvesteerd?

De commissie heeft bij de beantwoording van deze vragen de maatschappelijke en ethische aspecten van investeringen in genomics uitdrukkelijk betrokken. In het in april 2001 uitgebrachte advies benadrukt de Commissie nogmaals de dreigende achterstand van Nederland op het gebied van genomics. Zij adviseert een investering voor de komende vijf jaar van 272,33 miljoen EUR (Mf600), te besteden aan onderzoek dat bijdraagt aan de kwaliteit van leven voor de burger. Vijf aandachtspunten zijn:

1. Relatie voeding en gezondheid.
2. Verbetering van de voedselveiligheid
3. De mechanismen van infectieziekten.
4. Ontstaan van multifactoriële ziekten.
5. Functioneren van ecosystemen en duurzaamheid.

Ook bepleit de Commissie de instelling van een nationaal regie-orgaan ten einde het integreren van fundamenteel en toegepast onderzoek te stimuleren. Zij is van mening dat de oprichting van een fysiek 'bakstenen' genomics-instituut, zoals beschreven in het Strategisch Actieplan, een lange aanloop zal kennen. In het licht van de snelheid van de ontwikkelingen is dit ongewenst. De Commissie ziet daarom meer in het tot stand brengen van een netwerk van bovengenoemde vijf onderzoekszwaartepunten waarin het Regie-orgaan zorgt voor samenhang en synergie.

SPECIFIEKE INITIATIEVEN

4 AWT-BRIEFADVIES MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN VAN ONTWIKKELINGEN IN DE HUMANE GENETICA

De AWT heeft in februari 2001 een verkenning uitgebracht over de maatschappelijke gevolgen van de zich snel ontwikkelende kennis op het gebied van genomics en een aantal belangrijke thema's geïdentificeerd:

- a. Individueel gedrag en omgaan met kennis over genetische constitutie.
- b. Maatschappelijke, institutionele en culturele kaders.
- c. De juridische verankering van de nieuwe toepassingsmogelijkheden.
- d. De economische betekenis van de nieuwe toepassingsmogelijkheden.

Het onderzoek naar maatschappelijke aspecten van genomics is in kaart gebracht in een door TNO-STB uitgevoerde achtergrondstudie.

5 ICES/KIS THEMARAPPORT LIFE SCIENCES AND TECHNOLOGIES FOR BETTER HEALTH AND FOOD AND FOR SUSTAINABLE INDUSTRIAL PROCESSES

De Interdepartementale Commissie Economische Structuur en Kennis Infrastructuur (ICES/KIS) heeft in december 2000 een themarapport uitgebracht, waarin wordt gesteld dat genomics aan de basis ligt van nieuwe producten en processen in vier aandachtsgebieden: gezondheidszorg, voeding, plantaardige en dierlijke producten en de fijnchemie. Een aantal aanbevelingen wordt gedaan ten behoeve van de toekomstige organisatorische implementatie van grootschalige investeringen in genomics die direct samenhangen met bovengenoemde aandachtsgebieden.

6 RAPPORT NEDERLANDSE HARTSTICHTING STRATEGIE CARDIOVASCULAR GENOMICS

De Nederlandse Hartstichting adviseert het terrein van cardiovascular genomics een krachtige impuls te geven door te investeren in:

- optimalisering van zorg en preventie bij specifieke cardiovasculaire aandoeningen,
- ontwikkeling van kennis en technologieën.

Tevens geeft de commissie advies over opzet en optimaal gebruik van data- en materiaalbanken.

BELEIDSNOTA'S

7 NOTA TOEPASSING VAN GENETICA IN DE GEZONDHEIDSZORG

In december 2000 bracht het ministerie van VWS de beleidsnota *Toepassing van genetica in de gezondheidszorg* uit. Het gaat daarbij om ethische, juridische en maatschappelijke onderwerpen, zaken die verband houden met het aanbod en de organisatie van genetische kennis en technologie in de praktijk van de gezondheidszorg, de noodzaak van voorlichting in het algemeen en de opleiding en deskundigheidsbevordering van hulpverleners.

8 INTEGRALE NOTA BIOTECHNOLOGIE

Eveneens in december 2000 hebben de ministeries van VWS, LNV, VROM, EZ en OCW gezamenlijk een nota uitgebracht over biotechnologie. Deze nota geeft een overzicht van de ontwikkelingen van de laatste jaren en van de te verwachten ontwikkelingen op het gebied van moderne biotechnologie, in het bijzonder van genetische modificatie. Ook wordt ingegaan op beleidsuitgangspunten en beleidsvoornemens.

9 KABINETSTANDPUNT GENOMICS

Op basis van het advies van de Commissie Wijffels heeft het kabinet in juni 2001 een Kabinetsstandpunt Genomics uitgebracht. Ondersteuning van onderzoeksconsortia van onderzoeksinstellingen en bedrijven wordt van groot belang gevonden om de gewenste doorstroom van kennis naar innovatieve toepassingen te bevorderen. Zowel onderzoek naar alsook communicatie over de maatschappelijke, ethische en juridische aspecten van genomics-onderzoek en toepassingen wordt gestimuleerd. Een onderzoeksprogramma moet multidisciplinair van aanpak zijn: er is expertise nodig vanuit zowel de bèta- als de gammahoek. Uitgangspunt is dat een integrale aanpak over het gehele innovatietraject noodzakelijk is. NWO heeft daarom opdracht gekregen tot het instellen van een Regie-orgaan.

ONDERZOEKSPROGRAMMA'S

10 INNOVATIEGERICHT ONDERZOEKSPROGRAMMA (IOP) GENOMICS

Na een grondig vooronderzoek door TNO-STB is in oktober 2000 het IOP-Genomics gestart. Dit programma, uitgevoerd door Senter (een agentschap van het ministerie van EZ) is gericht op versterking van het genomics-onderzoek en heeft specifieke inhoudelijke thema's met een hoge relevantie voor het Nederlandse bedrijfsleven.

Drie thema's zijn:

1. Onderzoek naar de pathogenese van enkele chronische/ouderdomsziekten met het doel betere diagnose, behandeling en preventie van deze ziekten door middel van de ontwikkeling van geneesmiddelen en voedingsmiddelen.
2. Voedselfunctionaliteit en kwaliteit.
3. Het verklaren van primaire metabolische processen vanuit genomische informatie van voor Nederland belangrijke (industriële) micro-organismen, planten, dieren en de mens en het hiervoor ontwikkelen van een proces- simulatiemodel en ondersteunende bio-informatica, bijvoorbeeld door het ontwikkelen van een model van een virtuele cel.

Naast het IOP Genomics zijn nog drie andere programma's van start gegaan: het NWO- Programma Genomics, het NWO-Programma Biomoleculaire Informatica en het NWO-Programma Maatschappelijke Component Genomics

Deze drie programma's komen onder de paraplu van het per 1 januari 2002 gelanceerde Nationaal Regie-orgaan Genomics.

11 PROGRAMMA GENOMICS

Het centrale doel van het onderzoeksprogramma *Genomics* is het stimuleren en coördineren van kwalitatief sterk onderzoek dat gericht is op het ophelderen van de wijze waarop genen, RNA, eiwitten en metaboliëten samenwerken bij het functioneren van cellen, weefsels, organen en het gehele organisme, doormiddel van het grootschalig karakteriseren van genen en genproducten. Onderzoek dat uitsluitend gericht is op het ophelderen van de afzonderlijke, specifieke structuur of functie van een gen of van een eiwit valt hierbuiten. Ook het genereren van genoomsequenties per se behoort niet tot de doelstellingen, tenzij het wezenlijk bijdraagt aan de oplossing van een functionele vraagstelling.

12 PROGRAMMA BIOMOLECULAIRE INFORMATICA (BMI)

Doel van het programma *Biomoleculaire Informatica* (BMI) is het versterken van de biomoleculaire informatica in het kader van het moderne Life Science-onderzoek, inclusief genomics. Dit doel wordt langs twee lijnen nagestreefd:

- Stimulering van de vorming van gespecialiseerde BMI-onderzoeksgroepen (zwaartepunten/expertisecentra).
- Het inbrengen van BMI-expertise in biomoleculaire onderzoeksgroepen.

Omdat het ontbreken van expertise momenteel een groot probleem is, krijgen opleiding en verspreiding van kennis en expertise in het programma bijzondere aandacht (bijvoorbeeld aandacht voor het onderwijs, het opzetten van een landelijke faciliteit, samenwerking met bedrijven e.d.).

13 PROGRAMMA MAATSCHAPPELIJKE COMPONENT GENOMICS

Het programma *Maatschappelijke Component Genomics* beoogt het ethisch, juridisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek naar de maatschappelijke implicaties van genomics te stimuleren.

14 ZONMW PROGRAMMA EVALUATIE REGELGEVING: TOEPASSING GENETICA IN DE GEZONDHEIDSZORG; JURIDISCHE ASPECTEN

De minister van VWS heeft ZON, via het *Programma Evaluatie Regelgeving*, opdracht gegeven een consultatie te beleggen over de juridische aspecten van genomics. Het doel daarvan is in kaart te brengen welke vragen rakend aan de rechtspositie van de patiënt/consument zich opdringen naar aanleiding van de benuttingsmogelijkheden van de genetica in de gezondheidszorg. Uiteindelijk dient het huidige stelsel van wet- en regelgeving te worden getoetst op doeltreffendheid en beschermingsniveau. Nauw zal worden samengewerkt met o.a. het Programma Maatschappelijke Component Genomics.

15 NATIONAAL REGIE-ORGAAN GENOMICS

Per 1 januari 2002 is in opdracht van het kabinet een *Nationaal Regie-orgaan Genomics* ingesteld dat tot taak heeft het formuleren en ten uitvoer brengen van een nationale genomics-strategie, langs de lijnen die in het rapport van de Commissie Wijffels en het kabinetsstandpunt zijn aangeduid. In het voorjaar van 2002 zal het strategisch plan gepresenteerd worden.

Het Regie-orgaan heeft tot taak overzicht te houden over alle publiek gefinancierde onderzoek in Nederland. Zoals vermeld zullen drie van de bovengenoemde NWO programma's bij het Regie-orgaan ondergebracht worden. In het kader van de integrale aanpak zullen financieringsbronnen van het genomics-onderzoek worden gebundeld, zodat één geldstroom ontstaat. Het Regie-orgaan heeft tot taak deze financiering in te zetten om de kennisinfrastructuur, van fundamenteel tot toegepast onderzoek, te versterken.



De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) heeft tot taak de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (OCenW), en van Economische Zaken (EZ) te adviseren over prioriteiten in het gezondheidsonderzoek, in het zorgonderzoek en de technologieontwikkeling in deze sector, evenals over de daarbij behorende infrastructuur. Het maatschappelijk perspectief is daarbij voor de RGO steeds het uitgangspunt.

Dit advies gaat in op ontwikkelingen in het genomics-onderzoek die in de komende vijf jaar consequenties zouden kunnen hebben voor de medische praktijk. De Raad doet aanbevelingen voor het onderzoek dat nodig is om de huidige genetische kennis en beschikbare technieken efficiënt en verantwoord te kunnen toepassen.

De publicaties van de RGO zijn via de website van de RGO te raadplegen.

Postadres:
Raad voor
Gezondheidsonderzoek
Postbus 16052
2500 BB Den Haag

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag

telefoon
(070) 340 75 21
fax
(070) 340 75 24
e-mail
bureau@rgo.nl
website
www.rgo.nl