Het ‘duizend dollar genoom’: een ethische verkenning

dr. Wybo J. Dondorp
prof. dr. Guido M.W.R. de Wert

Signalering ethiek en gezondheid 2010

CENTRUM VOOR ETHIEK EN GEZONDHEID

Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning
Uitgave van het Centrum voor ethiek en gezondheid
ISBN 978-90-78823-15-5

Auteursrecht voorbehouden

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. *Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning*.
Signalering ethiek en gezondheid, 2010/2. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2010

Publicatienummer Gezondheidsraad: 2010/15

U kunt deze publicatie downloaden van www.ceg.nl / www.gr.nl / www.rvz.net

ceg

Centrum voor ethiek en gezondheid

Aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Postbus 19404
2500 CK Den Haag
Tel **070 - 340 50 60**
Fax **070 - 340 75 75**
E-mail **info@ceg.nl**
URL **www.ceg.nl**

Datum
21 december 2010
Uw brief van
-
Uw kenmerk
-
Ons kenmerk
6107.1-001
Doorkiesnummer
070-3406591
Onderwerp
Aanbieding signalement

Mevrouw de minister,

Naar verwachting zal het over enkele jaren mogelijk zijn het volledige genoom van individuen voor een relatief laag bedrag te sequencen. Dat schept nieuwe kansen voor medisch wetenschappelijk onderzoek. Opheldering van de functie van specifieke fragmenten van het genoom, grotere kennis over de betekenis van genetische variatie en meer inzicht in de interactie tussen genen en omgevingsfactoren zullen bijdragen aan verbetering van de preventieve en curatieve zorg. Maar in de vorm van op *whole genome sequencing* gebaseerde diagnostiek en screening zal het zogenoemde 'duizend dollar genoom' ook zelf een plek krijgen in de gezondheidszorg.

Dit signalement beschrijft een aantal mogelijke toepassingen waarvan sommige dichterbij en mogelijk ook realistischer lijken dan andere. Een toepassing die snel te verwachten is, is genoombrede diagnostiek van onvoldoende begrepen ziektebeelden. Door in het hele genoom naar een genetische oorzaak te zoeken, kan vaak toch een diagnose worden gesteld. Dat gebeurt nu al met minder diep in het genoom kijkende technieken. Een toepassing die voorlopig minder zinvol is, is het actief en zonder medische aanleiding in kaart brengen van het 'persoonlijke genoom' van individuen. De voordelen die sommigen daarvan verwachten, hangen af van het werkelijkheid worden van het ideaal van op het individu toegesneden vormen van preventie en behandeling (geneeskunde op maat). Dat is nog grotendeels toekomstmuziek.

Dit signalement is een ethische verkenning. Het noemt de mogelijke voordelen die toepassing van het duizend dollar genoom de gezondheidszorg kan brengen, maar wijst ook op mogelijke nadelen. Genoombrede tests

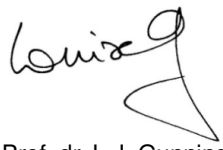
kunnen immers informatie aan het licht brengen die voor de betrokkenen belastend of schadelijk is. Vanuit ethisch (en juridisch) perspectief doemen lastige vragen op die onder meer betrekking hebben op *informed consent*, het recht op niet-weten, genetisch onderzoek bij kinderen en privacybescherming. Op zichzelf zijn deze thema's en vragen niet nieuw, de schaal waarop ze zich in dit verband aandienen is dat echter wel.

Het signalement onderstreept dat het debat over de verantwoorde toepassing van genoombrede diagnostiek en screening urgent is en breed gevoerd moet worden. De ontwikkelingen gaan snel en er zijn allerlei factoren die het tempo daarvan mede bepalen. Hier valt te denken aan het commerciële belang van bedrijven die nu al actief zijn op de markt van *direct to consumer tests*, het belang van medisch wetenschappelijk onderzoek, het wijdverbreide geloof dat tijdige informatie over eventuele gezondheidsrisico's altijd zinvol is en de gedachte dat het kunnen krijgen van zulke informatie iets is waar mensen zelf over moeten kunnen beslissen.

Een belangrijke boodschap is ook dat de normatieve kaders van waaruit we gewend zijn naar ontwikkelingen op het gebied van voorspellend medisch onderzoek te kijken, niet goed toegesneden lijken te zijn op de ontwikkelingen die dit signalement schetst. Vertrouwde onderscheidingen zoals tussen diagnostiek en screening blijken weinig houvast meer te geven en verliezen daarmee ook hun richtinggevend vermogen. Dat maakt het te voeren debat nog lastiger: het zal ook moeten gaan over de vraag of althans sommige van die normatieve uitgangspunten niet aan herijking toe zijn.

De conclusie is dat we staan op de drempel van een ontwikkeling die in meerdere opzichten onzeker is, maar die grote gevolgen kan hebben voor de gezondheidszorg en voor de samenleving als geheel. Voor de overheid zal het er op aan komen een juiste balans te vinden tussen het bieden van bescherming van burgers tegen riskante toepassing van genoombrede tests en het bevorderen van zinvolle nieuwe vormen van diagnostiek en screening.

Met vriendelijke groet,



Prof. dr. L.J. Gunning-Schepers

Inhoudsopgave

Samenvatting 7

1 Inleiding 13
1.1 Vergezicht 13
1.2 Normatieve dimensie 14
1.3 Opzet van het signalement 14
1.4 Verantwoording 15

2 Achtergrond 17
2.1 De jacht op het duizend dollar genoom 17
2.2 Betekenis van het duizend dollar genoom voor genoomonderzoek 18
2.3 Het duizend dollar genoom en het ideaal van geneeskunde op maat 19

3 Genoombrede diagnostiek 21
3.1 Genetische diagnostiek op basis van arrays 21
3.2 Genetische diagnostiek op basis van whole genome sequencing 22
3.3 Niet-gezochte uitkomsten als complicatie van genoombrede diagnostiek 22
3.4 Informed consent en recht op niet-weten 23
3.5 Meedelen of achterhouden? 25
3.6 Bewaren van de genetische gegevens 26
3.7 Het duizend dollar genoom en de rol van de arts 27

4 Genoombrede screening van volwassenen 29
4.1 Genoombrede screening en het gebruik van filters 29
4.2 In kaart brengen van het persoonlijk genoom 30
4.3 Preconceptionele dragerschapsscreening 32
4.4 Van een genoombrede test op dragerschapsrisico's naar persoonlijk genoom? 33

5 Genoombrede screening van pasgeborenen 35
5.1 Genoombrede screening van pasgeborenen: een goed idee? 35
5.2 Genoombrede screening van pasgeboren: een onvermijdelijke ontwikkeling? 37
5.3 Uitbreiding van de neonatale screening: waar ligt de grens? 40

6 Genoombrede prenatale diagnostiek en screening 43
6.1 Genoombrede prenatale diagnostiek 43
6.2 Genoombrede prenatale screening 44

6.3 Zinvolle handelingsopties: hoe meer keuze hoe beter? 45
6.4 Testen van toekomstige kinderen 46

7 Genoombrede embryoscreening 47
7.1 Pre-implantatie genetische screening 47
7.2 Selectie van het 'beste embryo'? 49

8 Vertrouwde kaders onder druk 51
8.1 Bekende vragen maar op een andere schaal 51
8.2 Diagnostiek met bijvangst of screening met diagnostische aanleiding? 52
8.3 Genoombrede screening in het licht van het bestaande normatieve kader 53
8.4 Ongerichte screening, klinische check of recht op informatie? 56
8.5 Reproductieve en niet-reproductieve screening: niet langer werelden apart 58
8.6 Vervaging van de grens tussen zorg en onderzoek. 63
8.7 Voorspellende informatie over gedrag 64

9 Conclusies 67

Literatuur 69

Bijlage 1 75

Bijlage 2 77

Samenvatting

Naar verwachting zal het binnen enkele jaren mogelijk zijn om het volledige genoom van individuen voor een relatief laag bedrag (‘duizend dollar’) te sequencen. Sequencen is het bepalen van de volgorde van de basenparen waaruit het genoom bestaat. Het resultaat is een bibliotheek van drie miljard lettercombinaties. Het belang van goedkope *whole genome sequencing* ligt in de eerste plaats bij het medisch wetenschappelijk onderzoek. Vergelijking van het volledige genoom van individuen zal leiden tot beter begrip van de bijdrage van genetische variatie aan gezondheid en ziekte. Naarmate die kennis toeneemt, zal het ‘duizend dollar genoom’ ook steeds belangrijker worden voor de gezondheidszorg. De toepassingen die dan binnen bereik komen, roepen ethische vragen op. Daarover gaat dit signalement.

Het gehele menselijk genoom in kaart

Whole genome sequencing (WGS) kan gevolgd worden door *whole genome analysis* (WGA), waarmee de betekenis van de bij sequencing verkregen ruwe data in kaart gebracht wordt. Dit gebeurt met software waarin de laatste stand van de wetenschap over de relatie tussen genen en gezondheid is verwerkt. Het is mogelijk daarbij filters toe te passen om gericht naar bepaalde gedeelten van het genoom te kijken (*targeted analysis*), bijvoorbeeld bij de diagnostiek van ziekten waarvan de genetische achtergrond precies bekend is. Gebruik van filters helpt de hoeveelheid niet-relevante informatie te verkleinen. In die benadering leidt op WGS gebaseerde diagnostiek niet tot andersoortige uitkomsten dan bij diagnostisch onderzoek met bestaande methoden, zoals DNA-chips. Als WGS in de toekomst goedkoop genoeg wordt, zal dat naar verwachting de standaardbenadering worden.

Genoombrede diagnostiek

Maar ook WGA (volledige sequentieanalyse) zal naar verwachting een rol krijgen in de gezondheidszorg, namelijk bij de diagnostiek van ziekten waarvan de genetische achtergrond nog niet (of onvoldoende) is opgehelderd. Door daar in het hele genoom naar te zoeken, kan vaak toch een diagnose worden gesteld. Deze benadering wordt sinds kort al toegepast, maar tot nu toe op basis van minder krachtige technieken. Genoombrede diagnostiek betekent onvermijdelijk dat er veel meer genetische informatie over de patiënt aan het licht komt dan nuttig is voor het beantwoorden van de hulpvraag. Vragen die hier rijzen betreffen onder meer de haalbaarheid van *informed consent*, de mogelijkheid om gestalte te geven aan het ‘recht

op niet-weten' en de grenzen aan de informatieplicht. Wat moet er na afloop met de uitkomsten van sequencing (ruwe data) gebeuren? Moeten die worden bewaard? Mogen ze worden vernietigd? En hoe zit het met de uitkomsten van de analyse (genetische informatie): moeten ook alle niet-gezochte uitkomsten worden bewaard? Wat als het gaat om door de patiënt niet-gewenste en dus niet aan hem of haar verstrekte genetische informatie? Ten slotte: mag van de arts worden verwacht dat hij of zij de patiënt actief op de hoogte stelt als er nieuwe wetenschappelijke kennis is die maakt dat bij eerdere genoombrede diagnostiek verkregen gegevens in een nieuw licht komen te staan?

Genoombrede screening

Sommige commentatoren verwachten dat het over enkele jaren zinvol wordt om van ieder individu het volledige genoom te sequencen en te analyseren (in kaart te brengen). Dat gebeurt dan zonder concrete medische aanleiding en is dus geen diagnostiek, maar screening. Genoombrede screening levert een persoonlijke genomische database ('persoonlijk genoom') op die vervolgens kan worden gebruikt voor op het individu toegesneden 'geneeskunde op maat'. Hoewel de eerste stappen in die richting zijn gezet (vooral op het gebied van de farmacogenetica: 'medicatie op maat'), is dit nu nog grotendeels toekomstmuziek. Volgens sommigen zou het in kaart brengen van het 'persoonlijke genoom' het best kunnen gebeuren bij het bereiken van de meerderjarigheid. De betrokkene kan dan zelf beslissen om wel of niet aan deze vorm van screening deel te nemen, en het is nog vroeg genoeg in het leven om er voldoende profijt van te hebben. Het nut kan bestaan uit op het eigen gezondheidsrisicoprofiel afgestemde leefstijladviezen, preventie en behandeling, maar ook uit risicoinformatie die van belang is voor eventuele beslissingen over voortplanting. Tegenover die (vooralsnog grotendeels hypothetische) voordelen van het in kaart brengen van het persoonlijk genoom staan de maar al te reële nadelen van het verkrijgen van informatie die voor de betrokkenen belastend en schadelijk kan zijn. Tot de nadelen hoort ook ongerustheid veroorzaakt door (nog) onduidelijke uitkomsten en het daardoor uitgelokte en in veel gevallen onnodige beroep op de gezondheidzorg. Zolang niet duidelijk sprake is van een positieve balans tussen voor- en nadelen kan van een verantwoord aanbod van genoombrede screening binnen de publieke gezondheidszorg in ieder geval geen sprake zijn. Maar zodra WGS/WGA goedkoop genoeg wordt zullen commerciële aanbieders hier waarschijnlijk wel een markt zien. Van zo'n commercieel aanbod van genoombrede tests is trouwens al sprake, zij het voorlopig nog met methoden waarmee uitsluitend naar kleine veel voorkomende variaties in het genoom wordt gekeken. Ook het al bestaande commerciële aanbod van preconceptionele tests op dragerschap van recessief erfelijke ziekten aan individuen en paren met een mogelijke kinderwens kan een aanknopingspunt voor verdere verbreding zijn. Toepassing van WGS in die context zal gemakkelijk leiden tot de vraag waarom men de analyse vervolgens zou beperken tot het in kaart brengen van die dragerschapsrisico's. Als het weghalen van filters genoeg is voor het verkrijgen van een genoombrede analyse, is de vraag niet langer wat we *wel*, maar wat we *niet* over onszelf willen weten.

Genoombrede screening van pasgeborenen

Sommige pleitbezorgers van het concept van geneeskunde op maat suggereren dat het in kaart brengen van *personal genomes* het best zo vroeg mogelijk in het leven kan gebeuren, namelijk bij pasgeborenen. Praktisch gesproken zou dat neerkomen op verbreding van de huidige neonatale hielprikscreening op basis van WGS/WGA. Hier rijzen niet alleen de al genoemde vragen over de verhouding tussen voor- en nadelen. De vraag is ook of het zonder medische aanleiding in kaart brengen van het volledige genoom van een kind wel aanvaardbaar is, gelet op het feit dat daarbij ook allerlei informatie over genetische kenmerken aan het licht zal komen die pas veel later in het leven van belang is. Heeft het kind niet het recht om later zelf een beslissing te nemen over wat hij of zij over het eigen genoom en de sterke en zwakke plekken daarin te weten wil komen? Bij de huidige hielprikscreening doet zich dat probleem niet voor; die is uitsluitend gericht op aandoeningen waarbij door tijdige behandeling of preventie (vaak een dieet) aanzienlijke gezondheidsschade bij het kind kan worden voorkomen. Maar er is een tendens in de richting van verbreding van de neonatale screening. Volgens de Amerikaanse *President's Council on Bioethics* zijn de daarachterliggende belangen, met name van wetenschappelijk onderzoek, zo sterk dat het scenario van genoombrede screening van pasgeborenen moeilijk zal zijn tegen te houden.

Genoombrede prenatale diagnostiek en screening

Intussen is niet denkbeeldig dat het in kaart brengen van het volledige genoom nog eerder in het leven gaat gebeuren, namelijk al tijdens de zwangerschap. Dat gebeurt dan niet om in te spelen op de beloften van geneeskunde op maat, maar in de context van prenatale tests gericht op het mogelijk maken van geïnformeerde beslissingen over het wel of niet uitdragen van de zwangerschap. Als dat gebeurt naar aanleiding van een mogelijk gezondheidsprobleem bij de foetus, spreken we van prenatale diagnostiek; als het gaat om een routineaanbod van prenatale screening. Ter opheldering van onbegrepen echo-uitkomsten wordt (met de huidige technieken) op dit moment al gekozen voor genoombrede diagnostiek. Maar ook in de context van prenatale screening valt verdere verbreding te verwachten. Wie zoveel mogelijk informatie over de foetus wil verkrijgen, zal met minder dan het volledige genoom uiteindelijk niet tevreden zijn. Hier rijst om te beginnen de vraag of het primaire doel van prenatale screening niet in het gedrang komt. Hoe breder de test en hoe diverser de mogelijke uitkomsten, hoe lastiger het wordt de zwangere (en haar partner) in staat te stellen tot werkelijke *informed consent*. Zal het gevolg niet ook zijn dat er straks bij zo goed als elke zwangerschap wel een bevinding is die de zwangere voor een abortusbeslissing stelt, al was het maar omdat er iets is gevonden waarvan de precieze betekenis nog onduidelijk is? Tenslotte ontstaat een in deze context nieuw en tot nu toe miskend probleem: van kinderen die na genoombrede diagnostiek of screening geboren worden is het volledige genoom al in kaart gebracht. De vraag is opnieuw of dat geen schending oplevert van het recht van het toekomstige kind om daar zelf over te beslissen.

Genoombrede screening van embryo's

De introductie van steeds bredere tests is ook aan de orde bij de screening van embryo's die zijn ontstaan bij een IVF-behandeling (pre-implantatie genetische screening; PGS). Daarbij gaat het om de selectie van embryo's die in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Op dit moment gebeurt dat grotendeels op grond van morfologische kenmerken die van belang lijken te zijn voor de kans op succesvolle implantatie en zwangerschap. Inmiddels wordt gewerkt aan meer informatieve tests, waarbij wordt gekeken naar afwijkende chromosomen. Sommige experts verwachten dat het in het verlengde daarvan mogelijk zal worden om IVF-embryo's genoombreed te onderzoeken. Daarmee lijkt de doelstelling van de screening te verschuiven van het selecteren van het embryo met de beste kans om uit te groeien tot een kind, tot het selecteren van een embryo dat zal uitgroeien tot een zo goed, of in ieder geval een zo gezond mogelijk kind. Als er toch onvermijdelijk een keuze moet worden gemaakt, is het dan niet de verantwoordelijkheid van artsen (en wensouders) dat ze kiezen voor het embryo met de beste gezondheidsvooruitzichten? Aan de andere kant zou het betekenen dat van een embryo dat mogelijk zal uitgroeien tot een kind het volledige genoom al in kaart wordt gebracht. De vraag is of dat aanvaardbaar is.

Bestaande beoordelingskaders onder druk

De vragen die de bespreking van mogelijke toepassingen van het duizend dollar genoom oproept, zijn niet allemaal nieuw. De schaal van de uitdagingen is dat echter wel. Maar nog belangrijker is wat er gebeurt met de normatieve kaders waarmee we gewoonlijk dergelijke vragen thematiseren en beantwoorden. Ze staan onder druk, gaan elkaar overlappen of door elkaar heenlopen. Dat geldt in de eerste plaats voor het onderscheid tussen diagnostiek en screening. Als voor genoombrede sequentieanalyse wordt gekozen om zo de genetische achtergrond van een nog onbegrepen gezondheidsprobleem bij een individuele patiënt te kunnen achterhalen, is het motief nog steeds diagnostiek. Maar het feit dat hoogstens een zeer klein gedeelte van alle gezondheidsinformatie die dat oplevert iets te maken zal hebben met dat specifieke probleem, maakt dat de procedure voor het overige dicht in de buurt komt van een vorm van (ongerichte) screening. Als dat zo is, moet dergelijk onderzoek dan niet worden beoordeeld vanuit het normatieve kader dat voor screening is ontwikkeld?

Een tweede kwestie is hoe het zonder medische aanleiding in kaart brengen van *personal genomes* zich verhoudt tot het voor screening ontwikkelde normatieve kader. Omdat bij genoombrede ongerichte screening van te voren niet valt te overzien wat er aan voorspellende informatie aan het licht kan komen, is het onmogelijk om te beoordelen hoe de verhouding van voor- en nadelen voor de te onderzoeken personen precies zal uitvallen. Daarmee lijkt het in termen van het normatieve kader geen goed idee. Maar levert dat kader wel het juiste perspectief op om naar het in kaart brengen van het persoonlijk genoom te kijken? Geredeneerd vanuit het ideaal van geneeskunde op maat is iedereen van wieg tot graf patiënt. Daarmee verliest het onderscheid tussen screening en patiëntenzorg zijn betekenis.

Of misschien is het in kaart brengen van het persoonlijk genoom een kwestie van het recht van individuen om op hen zelf betrekking hebbende genetische informatie te verkrijgen? De discussie hierover zal onvermijdelijk een nieuwe impuls krijgen als er voor het in kaart brengen van *personal genomes* een markt ontstaat.

Ook het onderscheid tussen reproductieve en niet-reproductieve screening verliest zijn scherpte. Tot nu toe ging het daarbij om onderscheiden werelden met hun eigen normatieve kaders en uitgangspunten. Bij niet-reproductieve screening gaat het om gezondheidswinst en wordt een zekere mate van directiviteit niet als een probleem gezien: mensen mogen worden aangesproken op hun verantwoordelijkheid voor hun eigen gezondheid. In het denken over reproductieve screening daarentegen ligt traditioneel een sterk accent op het hoogstpersoonlijke karakter van voortplantingsbeslissingen en op het ideaal van professionele non-directiviteit. De toepassing van genoombrede tests leidt ertoe dat de grens tussen deze werelden vervaagt, met als gevolg onduidelijkheid over de vraag welke normatieve uitgangspunten richtinggevend moeten zijn.

Concluderend lijken vertrouwde normatieve kaders hun ordenend vermogen en richtinggevend karakter althans voor een deel te verliezen. Hoewel sommige van de besproken ontwikkelingen vanuit het perspectief van die kaders problematisch zijn, is er ook ruimte voor de vraag of en in hoeverre herziening of herijking van die kaders nodig is, willen ze in toekomst richting kunnen blijven geven aan de toepassing van wetenschappelijke kennis in de gezondheidszorg.

Debat nodig en nieuwe richtlijnen

Nadere reflectie op de geschetste ontwikkelingen en de normatieve implicaties daarvan door alle betrokken partijen, waaronder clinici, wetenschappers, juristen, ethici, patiëntenverenigingen en beleidsmakers is in ieder geval van groot belang. Er is om te beginnen behoefte aan richtlijnontwikkeling door de beroepsgroepen die betrokken zijn bij toepassing van genoombrede diagnostiek bij volwassenen, kinderen en foetussen. De meest actuele vraag is hoe op een verantwoorde manier kan worden omgegaan met de niet-gezochte uitkomsten van dergelijke diagnostiek. Maar gelet op de complexiteit van de materie, zowel in wetenschappelijk als in normatief opzicht, is er ook behoefte aan meer omvattende reflectie en debat.

1 Inleiding

In 2003 is een eerste vrijwel volledige inventarisatie gemaakt van de bouwstenen van het menselijk genoom. Sindsdien hebben wetenschappers zich ingespannen om een goedkope methode te ontwikkelen waarmee het volledige genoom van afzonderlijke individuen snel en betrouwbaar te sequencen is. Dit is het 'duizend dollar genoom' gaan heten.[1,2] Na een wereldwijde inspanning lijkt het bereiken van dit doel nu in zicht te komen. Daarmee is de weg geopend naar een schat aan kennis die een grote impuls zal geven aan het wetenschappelijk onderzoek naar de betekenis van het menselijk genoom. Ook voor de gezondheidszorg is dit een belangwekkende ontwikkeling: als het mogelijk is snel en goedkoop ieders 'persoonlijke genoom' in kaart te brengen, opent dat de weg naar geneeskunde op maat.

Tegelijk roept dit ethische, juridische en maatschappelijke vragen op. Is het verantwoord van iemand het volledig genoom in kaart te brengen? Wanneer en op welke manier? Daarover gaat dit signalement. Doel ervan is in grote lijnen de normatieve dimensies rond het duizend dollar genoom in beeld te brengen en daarmee bouwstenen te leveren voor het noodzakelijke debat over een aanvaardbare en zorgvuldige toepassing ervan.

1.1 Vergezicht

Het eerste doel van het 'duizend dollar genoom' is het verkrijgen van nieuwe kennis. Op dit moment is de kennis over de functies van specifieke fragmenten van het menselijk genoom en de betekenis van variatie daarbinnen nog beperkt. Als echter van een groot aantal individuen het volledige genoom beschikbaar komt, kan vergelijking daarvan een krachtig middel zijn om die kennis te vergroten. Naarmate die kennis toeneemt, zal het 'duizend dollar genoom' ook steeds belangrijker worden voor de gezondheidszorg. Dat is de tweede doelstelling, die vanwege de nog rudimentaire kennis aanvankelijk slechts gedeeltelijk te realiseren is.[3,4] Als van een individu het volledige genoom gesequencet is – dat wil zeggen dat de volgorde van de chemische bouwstenen (basenparen) van het genoom is bepaald – kan het vervolgens geheel of gedeeltelijk worden geanalyseerd. Daarbij wordt de bij dat individu gevonden genomische variatie tegen het licht gehouden van de op dat moment meest actuele stand van de kennis over de betekenis daarvan. Dat levert een persoonlijke genomische database op die kan worden gebruikt voor op het individu toegesneden vormen van preventie, diagnostiek en behandeling (*personalised medicine*: geneeskunde op maat). Daarmee zou de individuele patiënt beter kunnen worden geholpen dan met de huidige op algemene epidemio-

logische gegevens gebaseerde vormen van zorg. Bovendien zou het de gezondheidszorg doelmatiger maken: minder verspilling van middelen door gerichtere interventies.

Zoals bij alle grootse maatschappelijke vergezichten, is het nog maar de vraag wat er uiteindelijk van dat idee van geneeskunde op maat terecht gaat komen. Dat zal vooral afhangen van de mate waarin op basis van 'genetische gevoeligheid' bruikbare risico- en ontvankelijkheidsprofielen kunnen worden opgesteld voor complexe (door interactie van genetische en omgevingsfactoren bepaalde) ziekten en voor specifieke vormen van op dergelijke aandoeningen gerichte therapie.

1.2 Normatieve dimensie

Zelfs als dat vergezicht in ieder geval voorlopig maar gedeeltelijk wordt verwerkelijkt, hebben we te maken met een ontwikkeling die ethische, juridische en maatschappelijke vragen oproept waarover tijdig moet worden nagedacht. Het debat over deze kwesties is, gelet op de reikwijdte van de mogelijke implicaties voor de samenleving als geheel, niet alleen een zaak van de betrokken professionals alleen.

De bespreking in dit signalement beperkt zich tot de betekenis van het duizend dollar genoom voor de gezondheidszorg. Dat neemt niet weg dat het debat een bredere insteek verdient. Sequencen en analyseren van het volledige genoom van individuen zal immers ook gegevens opleveren die mogelijk iets kunnen zeggen over bepaalde niet-gezondheidsgerelateerde kenmerken zoals gedrag, cognitie en persoonlijkheid. De vragen die dat oproept, overlappen met de vragen die aan de orde zijn als het gaat om gegevens over gezondheid. Zo gaat het in beide gevallen om gevoelige gegevens die aanleiding kunnen geven tot stigmatisering en discriminatie. Maar bij toepassing buiten de gezondheidszorg rijzen ook weer nieuwe vragen, bijvoorbeeld over de voors en tegens van het gebruik van genetische informatie voor onderscheiden behandeling van kinderen in opvoeding en onderwijs.

1.3 Opzet van het signalement

Hoofdstuk 2 schetst de achtergrond van het duizend dollar genoom. De daarop volgende hoofdstukken 3 tot en met 7 bespreken de mogelijke toepassing van de hieraan verbonden technologie (*whole genome sequencing*, *whole genome analysis*) in de context van medische diagnostiek en bij verschillende vormen van screening. In die hoofdstukken zullen ook de belangrijkste normatieve vragen worden benoemd die daarbij rijzen. In hoofdstuk 8 volgt een inventarisatie van de mogelijke gevolgen van de geschetste ontwikkelingen voor bestaande relevante kaders. Hoofdstuk 9 sluit af met conclusies.

1.4 Verantwoording

Dit signalement is opgesteld door dr. Wybo J. Dondorp en prof. dr. Guido M.W.R. de Wert (Universiteit Maastricht, Researchschool CAPHRI) onder verantwoordelijkheid van de Beraadsgroep Gezondheidsethiek & Gezondheidsrecht (zie bijlage 1). Een eerdere versie is besproken in de beraadsgroepen Geneeskunde en Genetica. Onderzoek voor dit signalement vond deels plaats in het kader van een project van het Centre for Society and Genomics (projectnr 70.1.070), onderdeel van het Netherlands Genomics Initiative.

2 Achtergrond

Whole genome sequencing wordt steeds goedkoper. Dit hoofdstuk geeft een korte schets van de betekenis van het beschikbaar komen van die technologie voor het genoomonderzoek en voor de gezondheidszorg.

2.1 De jacht op het duizend dollar genoom

Met het voltooien van een eerste nagenoeg volledige inventarisatie van het menselijke genoom was in 2003 een belangrijk doel van het *Human Genome Project* bereikt, waarna nieuwe uitdagingen voor verder onderzoek werden geformuleerd.[5] De *Graig Venter Science Foundation* loofde in september 2003 500.000 dollar uit voor de onderzoeksgroep die het als eerste zou lukken het volledige genoom van een individu te sequencen voor 1000 dollar of minder. In het persbericht wordt gewezen op het grote belang dat die doorbraak zou kunnen hebben voor de gezondheidszorg:

> Once this threshold has been reached it will be feasible for the majority of individuals to have their genome sequenced and encoded as part of their medical record.

Inmiddels is de nog uitstaande prijs ondergebracht bij de *X-Prize Foundation*. Het te winnen bedrag is nu 10 miljoen dollar. Dat gaat naar de onderzoeksgroep die als eerste in staat is het genoom van 100 personen met een hoge mate van betrouwbaarheid binnen 10 dagen te sequencen voor niet meer dan 10.000 dollar per genoom. Op de website brengt de Foundation dat doel in verband met de belofte van geneeskunde op maat (gerichte preventie, werkzame therapie, betere vaccins, lagere kosten), maar onderstreept dat goedkope, snelle en betrouwbare sequencing in de eerste plaats van belang is voor nader onderzoek gericht op de ontrafeling van de functionele betekenis van individuele variaties binnen het volledige genoom.

Naast deze prijzen heeft een aanzienlijke onderzoekssubsidie door de *National Institutes of Health* (NIH) geleid tot sterke competitie tussen onderzoeksgroepen en de ontwikkeling van diverse nieuwe (*next generation*) sequencingtechnieken. Een deel daarvan is specifiek gericht op het vastleggen van individuele genomen tegen de achtergrond van een bekend referentiegenoom. Langs die weg lijkt het duizend dollar genoom nu in zicht te komen: in het najaar van 2009 lieten onderzoekers van het Californische bedrijf *Complete Genomics* weten erin

geslaagd te zijn om voor slechts ongeveer 5.000 dollar aan verbruikskosten het volledige genoom van drie personen met een hoge mate van betrouwbaarheid te sequencen.[6]

De in de afgelopen jaren sterk gedaalde kosten van *whole genome sequencing* maken het inmiddels mogelijk het genoom van grotere aantallen personen te vergelijken, om zo de genetische variatie tussen mensen (en groepen) nader te kunnen bepalen.[7] Dat onderzoek richt zich in eerste instantie vooral op het eiwitcoderende deel van het genoom (exoom). Dat is ongeveer één procent van het totaal, maar het gaat wel om het gedeelte dat met name van belang lijkt voor het vinden van associaties met ziekterisico's.

2.2 Betekenis van het duizend dollar genoom voor genoomonderzoek

Een volgende stap zal zijn in wetenschappelijk onderzoek de mogelijke betekenis van variatie voor ziekterisico's en andere fenotypische verschillen tussen mensen op het spoor te komen. Door het genoom van gezonde mensen met dat van zieken te vergelijken, kan worden ontdekt welke variatie bijdraagt aan specifieke ziekterisico's. Dit type onderzoek is niet nieuw, maar tot nu toe is het gedaan op basis van informatie die is verkregen met minder gedetailleerde vormen van *whole genome scanning*.[8] Daarbij is vooral gekeken naar variatie op het niveau van enkelvoudige basenpaarveranderingen (*single nucleotide polymorphisms*; SNPs), kleine veranderingen in het DNA die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op veel voorkomende ziektes.[9] Door het hele genoom heen zijn inmiddels meer dan tien miljoen *common* (bij meer dan 1 procent van de bevolking voorkomende) SNP's gecatalogiseerd. Een andere (met deze aanpak te combineren) benadering neemt structurele variaties (inserties, deleties, *copy-number variations*: CNVs) binnen het volledige genoom als uitgangspunt.[8,10]

In enkele jaren zijn met op deze benaderingen gebaseerde *genome wide association studies* (GWAS) al belangrijke ontdekkingen gedaan.[4,11] Maar niet alle (zeldzame) ziektegerelateerde variatie kan daarmee worden opgespoord. Als *whole genome sequencing* voldoende goedkoop wordt om voor dit doel te worden ingezet, zal dat naar verwachting dan ook een belangrijke verdere impuls aan dit onderzoek geven.[9]

Om de bijdrage van genetische variatie aan het ontstaan van ziekte en verschillen in ziekte-expressie op te helderen, is meer onderzoek nodig naar de precieze interactie tussen genetische en omgevingsfactoren, maar ook naar de nog onvoldoende doorgronde functionele relaties tussen genetische factoren onderling (gen-gen interactie). Een voorbeeld is het in het najaar van 2009 in de Verenigde Staten gestarte onderzoek naar de nog grotendeels onopgehelderde genetische oorzaken van autisme.[12] Om te beginnen zal bij alle deelnemers het exoom (eiwitcoderende deel van het genoom) worden gesequencet en geanalyseerd. Van deelnemers bij wie dat niets oplevert zal het volledige genoom gesequencet worden. De onderzoekers hopen op die manier in het niet-coderende deel van het DNA regelgenen op het spoor te komen die de genexpressie beïnvloeden en op die manier bijdragen aan het ontstaan

van autisme. Zonder *whole genome sequencing* valt de bijdrage van dergelijke genen niet systematisch in kaart te brengen.

2.3 Het duizend dollar genoom en het ideaal van geneeskunde op maat

De verwachtingen verbonden aan het beschikbaar komen van goedkope *whole genome sequencing* passen in het streven naar een zo veel mogelijk op het individu toegespitste gezondheidszorg. In de laatst verschenen Trendanalyse Biotechnologie staat hierover:

> De voordelen van de toepassing van het $1000-genoom zijn legio. Genetische screening of diagnostiek zal op den duur goedkoper worden. Met het toenemen van de kennis over het genoom en de relaties tussen genen en het optreden van een aandoening, ondermeer met behulp van biobanken, zal screening door een volledige genoomanalyse wellicht waardevoller zijn dan de huidige analyses per gen. De mogelijkheden voor preventie en vroegtijdige behandeling van ziekten worden groter, waardoor het gemiddelde gezondheidsniveau zal stijgen. De verwachte respons van patiënten op behandelingen en de gevoeligheid voor bijwerkingen kan worden vastgesteld voor een behandeling wordt gestart, en nieuwe gezondheidsbevorderende strategieën worden mogelijk. Kortom, het $1000-genoom – en meer in het algemeen X-omics onderzoek – maakt meer maatwerk mogelijk in preventie en behandeling van ziekten ('personalised medicine').[13]

Essentieel is dat het hier bedoelde maatwerk pas volledig gestalte kan krijgen in een 'proactief' model van gezondheidszorg, waarin niet wordt gewacht tot mensen ziekteverschijnselen krijgen, maar wordt begonnen met het in kaart brengen van hun gezondheidsrisico's terwijl ze nog gezond zijn.[4] In een in principe bij iedereen uit te voeren, in het elektronisch patiëntendossier vast te leggen en up-to-date te houden gezondheidsrisicobeoordeling zouden verschillende vormen van informatie samen moeten komen in de vorm van risicoprofielen: vragenlijstinformatie over omgevingsfactoren en leefstijl, uitkomsten van psychologische tests, informatie over de gezondheidsgeschiedenis van verwanten (*family health history*), uitkomsten van beeldvormende tests en genomische informatie, zowel op het niveau van het DNA (*stable genomics*) als op het niveau van genexpressie en eiwit- en stofwisselingsprofielen (biomarkers).

Doel is vervolgens om in het hele 'continuum van gezondheid naar ziekte' op het individu en diens gezondsheidsrisicoprofiel toegesneden preventieve, diagnostische en therapeutische interventies aan te bieden.[4] Bij nog gezonden: leefstijladviezen en andere vormen van preventie; bij gezondheidsklachten: op specifieke subtypen van aandoeningen gerichte diagnostiek en prognostiek; bij zieken: op basis van voorspelde respons geselecteerde medicatie en andere vormen van therapie (medicatie op maat; farmacogenetica).

Op dit moment zijn nog slechts de eerste voorzichtige stappen gezet naar het in de praktijk brengen van dit toekomstbeeld. Zo zijn de afgelopen jaren belangrijke resultaten geboekt met de toepassing van genetische gevoeligheidsprofielen bij de prognose en gedifferentieerde

behandeling van kanker.[4] Waar het gaat om preventie van veel voorkomende ziekten is de toegevoegde waarde van genetische risicoprofilering vooralsnog hypothetisch.[14] Hoewel in GWAS-onderzoek genetische risicofactoren voor een aantal veel voorkomende ziekten zijn gevonden, zijn nog lang niet alle relevante risicoverhogende en -verkleinende factoren voor dergelijke aandoeningen in kaart gebracht. Op basis van nu bekende varianten geconstrueerde genetische gevoeligheidstests zijn daarom niet in staat een betrouwbaar onderscheid te maken tussen individuen die wel en niet een significant groter of juist kleiner ziekterisico hebben. Het aanbieden van dergelijke tests is dan ook prematuur.[14-17] In de tweede plaats geldt voor de meeste van de hier bedoelde aandoeningen dat (zoals onder meer is gebleken uit onderzoek met identieke tweelingen) omgevingsfactoren een veel sterkere invloed hebben op het ziekterisico dan genetische factoren. De voorspellende waarde van op genetische factoren gebaseerde risicoprofilering zal daarom in de meeste gevallen niet meer dan gering kunnen zijn.[18] Alleen bij aandoeningen waarvan geldt dat genetische factoren een groter aandeel in het ziekterisico hebben ligt dat waarschijnlijk anders. De veelbelovende resultaten bij een aantal specifieke aandoeningen (waaronder leeftijdsgerelateerde macula-degeneratie en de ziekte van Crohn) vallen in deze categorie.[14] In de derde plaats: voorzover genetische risicoprofilering iets toevoegt aan voorspelling op grond van omgevingsfactoren, hangt het klinisch nut van die extra informatie er van af of degenen om wie het gaat daardoor eerder geneigd zullen zijn hun leefstijl aan te passen. Dat is allerminst vanzelfsprekend.[19]

Al met al is nog erg onduidelijk of alle beloften van het ideaal van geneeskunde op maat zullen worden ingelost en zo ja op welke termijn dat te verwachten is. Het beschikbaar komen van het duizend dollar genoom: het goedkoop kunnen sequencen van volledige genomen van individuen, is vooral belangrijk voor het onderzoek naar de complexe relatie tussen genetische variatie, omgevingsfactoren en gezondheid. Sommige commentatoren verwachten dat dit er in de toekomst toe zal leiden dat – als onderdeel van geïndividualiseerde gezondheidsrisicoprofilering – van ieder individu standaard het volledige genoom zal worden gesequencet en geanalyseerd. Met dat laatste wordt in dit signalement steeds gedoeld op de interpretatie van de door sequencing verkregen ‘ruwe data’, in het licht van de op dat moment bestaande kennis over de betekenis daarvan voor de gezondheidsvooruitzichten van de betrokkene. Daarvoor wordt ook de beeldspraak van ‘in kaart brengen’ gehanteerd.

Het zojuist genoemde scenario (standaard in kaart brengen van het volledige genoom) komt aan de orde in de hoofdstukken 4 en 5 van dit signalement. Eerst zal in hoofdstuk 3 een dichterbij liggende toepassing van het duizend dollar genoom in de gezondheidszorg worden besproken: *whole genome sequencing* met het oog op de diagnostiek van ziekten waarvan de genetische achtergrond nog niet (of onvoldoende) is opgehelderd.

3 Genoombrede diagnostiek

Te verwachten valt dat sequencing van het volledige genoom van patiënten al op korte termijn een plek zal krijgen in de gezondheidszorg, namelijk bij de diagnostiek van nog onvoldoende begrepen ziektebeelden. In dit hoofdstuk zal eerst kort de achtergrond van die toepassing worden geschetst. Daarna volgt een bespreking van een aantal lastige vragen die voorvloeien uit het feit dat bij genoombrede diagnostiek onvermijdelijk veel meer over de patiënt en diens gezondheidvooruitzichten bekend wordt dan voor het beantwoorden van de hulpvraag van belang is.

3.1 Genetische diagnostiek op basis van arrays

Met behulp van micro-arrays (DNA-chips) is het op dit moment al mogelijk om geselecteerde gedeeltes uit het genoom van de patiënt in één keer gericht te onderzoeken op voor de diagnostiek of prognostiek van bepaalde aandoeningen relevante vormen van genetische variatie (genexpressie, structurele variatie en mutaties of SNPs).[20] Zo'n array kan bijvoorbeeld zo worden ingericht dat specifiek gekeken wordt naar genetische factoren waarvan bekend is dat die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van erfelijke hartziekten en het succes van de behandeling daarvan.[21,22] Van een dergelijke 'cardiochip' verwacht men snellere en accuratere diagnostiek bij patiënten met klachten, een betere test voor het opsporen van asymptomatische dragers (vroegdiagnostiek, bijvoorbeeld bij sporters), en een betere onderbouwing van de behandelingskeuze op grond van een individueel prognostisch profiel.

Een dergelijke gerichte aanpak is alleen mogelijk als bekend is wáár in het genoom de oorzaak van de klacht of het medische probleem moet worden gezocht. Dat is niet altijd het geval. Het kan bijvoorbeeld gaan om een kind met een mentale retardatie waarvan de achtergrond nog niet is opgehelderd, om een patiënt met een zeldzaam neurologisch beeld, onbekende vormen van kanker enzovoort.[23] In dergelijke gevallen worden sinds kort 'genoombrede' arrays ingezet, bijvoorbeeld een array-CGH (*comparative genomic hybridization*) waarmee het hele genoom wordt onderzocht op structurele variaties (zoals gendeleties of -duplicaties) die het ziektebeeld mogelijk kunnen verklaren.[24] In 30 procent van de gevallen waarin bij het kind een array gedaan wordt is voor de interpretatie van de uitkomsten ook onderzoek bij de ouders nodig.

3.2 Genetische diagnostiek op basis van *whole genome sequencing*

Niet ondenkbaar is dat zodra de kosten geen belemmering meer zijn, van iedere patiënt bij wie genetisch onderzoek nodig is, het volledige genoom (of om te beginnen het coderende deel daarvan: exoom) gesequencet wordt. *Whole genome sequencing* (WGS) betekent niet meer dan dat het volledige genoom op het niveau van afzonderlijke basenparen toegankelijk wordt gemaakt voor diagnostische analyse. WGS levert 'ruwe data' op (een bibliotheek van drie miljard lettercombinaties) die zonder nadere analyse geen zeggingskracht hebben. Voor die analyse wordt gebruik gemaakt van softwareprogramma's die de stand van de (nog beperkte) kennis over de betekenis van alle in het genoom aan te treffen variatie reflecteren. Daarbij kunnen filters worden toegepast die er zo veel mogelijk voor zorgen dat alléén de voor de diagnostiek van een specifiek gezondheidsprobleem relevante informatie beschikbaar komt (*targeted analysis*). Maar als niet van te voren duidelijk is naar welke genen precies moet worden gekeken (zoals in de eerder genoemde situaties waarin nu al genoombreed wordt gezocht), ligt voor de hand dat wordt gekozen voor een volledige analyse van de via WGS verkregen data: *whole genome analysis* (WGA).

3.3 Niet-gezochte uitkomsten als complicatie van genoombrede diagnostiek

Bij genoombrede diagnostiek (nu nog op basis van array-technologie, straks mogelijk op basis van WGS/WGA) wordt niet gericht gezocht naar specifieke afwijkingen op bepaalde plekken in het genoom, maar wordt in het hele genoom gezocht naar de mogelijke oorzaak van een onverklaard probleem. Het is onvermijdelijk dat daarmee behalve de informatie die men zocht, ook niet-gezochte informatie over bekende gezondheidrisico's aan het licht zal komen, naast uitkomsten waarvan de betekenis nog onduidelijk is. Voorlopig geldt dat laatste voor veruit de meeste uitkomsten van genoombrede diagnostiek.

Niet-gezochte klinisch relevante bevindingen kunnen voor de betrokkenen (de onderzochte persoon, diens ouders, andere bloedverwanten) zowel positieve als negatieve gevolgen hebben. Als het de aanleg voor een bij tijdige detectie behandelbare of te voorkomen aandoening betreft, of informatie over dragerschap van recessieve aandoeningen die van belang is voor (verdere) reproductieve keuzes, zal dat door de betrokkenen vaak als zinvolle nieuwe kennis worden beschouwd. Dat geldt waarschijnlijk ook voor informatie over gezondheidsrisico's die door middel van leefstijlverandering kunnen worden verkleind. Maar als gaat om ernstige onbehandelbare aandoeningen ligt dat vaak anders. Zulke informatie kan voor de betrokkenen negatieve gevolgen hebben van psychische en maatschappelijke aard. Bij dat laatste valt te denken aan problemen bij het afsluiten van bepaalde verzekeringen of bij het krijgen of behouden van werk.

In enkele recente publicaties is nadrukkelijk melding gemaakt van niet-gezochte bevindingen bij genoombrede diagnostiek en gewezen op de uitdaging die dat voor de praktijk betekent. In

de gemelde gevallen ging het om genoombrede array-CGH bij kinderen met onopgehelderde mentale retardatie. In één geval werd daarbij een zeldzame *de novo* (dat wil zeggen: niet van de ouders geërfde) gendeletie gevonden die een zeer hoge kans geeft op het LiFraumenisyndroom.[25] Dat is een vaak al vroeg in het leven optredende vorm van erfelijke kanker met verschillende tumoren in diverse organen. Voor het LiFraumenisyndroom bestaat geen effectieve behandeling. In een ander geval werd dragerschap van *early onset* Parkinsonisme aan het licht gebracht.[26] Omdat die laatste aandoening recessief overerft, betekende dat geen extra ziektelast voor het kind (afgezien van een mogelijk verhoogde kans op de *late onset* vorm van Parkinson[27]). Wel was die bevinding aanleiding voor nader genetisch onderzoek bij de ouders, in verband met hun verdere kinderwens. Met een kleine, maar niet verwaarloosbare kans dat bij de vader of de moeder twee afwijkende allelen van het desbetreffende (*Parkin*) gen gevonden zouden worden. Dan zou de uitslag voorspellen dat hij of zij al rond het veertigste levensjaar daadwerkelijk de verschijnselen van de ziekte Parkinson krijgt.[26]

Niet-gezochte bevindingen van diagnostisch onderzoek zijn in de geneeskunde (denk bijvoorbeeld ook aan beeldvormende diagnostiek) geen nieuw verschijnsel. Ook bij gerichte vormen van diagnostiek kan het gebeuren dat niet-gezochte informatie aan het licht komt, al dan niet samenhangend met de ziekte of ziekteoorzaak waar het om begonnen was. Wel is het zo dat genoombrede diagnostiek de kans op dergelijke uitkomsten sterk vergroot. Is het bij genoombrede diagnostiek met de huidige technieken al niet goed mogelijk om nog te spreken over ‘toevalsbevindingen’ of ‘onverwachte uitkomsten’, dat geldt eens te meer als alle sequenties in het hele genoom worden geanalyseerd. Het is dan van te voren duidelijk dat men *alle* bij de huidige stand van de kennis over de patiënt te achterhalen al dan niet gezondheidsgerelateerde genetische informatie zal verkrijgen, samen met een zeer grote hoeveelheid nu nog onbegrepen uitkomsten. Alle klinisch relevante, of anderszins voor de betrokkenen mogelijk belangrijke bevindingen zullen in beginsel moeten worden meegedeeld. Daarom zullen de gevolgen die het krijgen van al die informatie voor de betrokkenen kan hebben, niet buiten beschouwing kunnen blijven als het gaat om de verantwoording van een zo brede test. Dat het gaat om niet-gezochte bevindingen en in zoverre om een ‘bijproduct’ van op indicatie verrichte diagnostiek, is geen reden om daar anders naar te kijken.

Het probleem van niet gezochte informatie zal men in de praktijk zo veel mogelijk willen beperken door een gerichte benadering te kiezen (*targeted analysis*, gebruik van filters) wanneer dat maar enigszins mogelijk is. Maar als onduidelijk is waar in het genoom de oorzaak van het probleem gezocht moet worden, zal men toch zo breed mogelijk willen kijken. Denkbaar is voor bepaalde van te voren als ongewenst beschouwde informatie te blinderen, maar hoe meer filters, hoe groter de kans dat het onderzoek niet tot een diagnose leidt.

3.4 *Informed consent* en recht op niet-weten

Diagnostiek en screening vereisen de geïnformeerde toestemming van de patiënt. De hulpverlener moet al die informatie verschaffen die de patiënt nodig heeft om een eigen en wel-

overwogen beslissing te kunnen nemen over de voorgestelde behandeling of het voorgestelde onderzoek. Bij genoombrede diagnostiek zal daarbij betrokken moeten worden dat het onderzoek kan leiden tot niet-gezochte uitkomsten en zal de patiënt geïnformeerd moeten worden over de mogelijke gevolgen daarvan. Alleen dan kan hij of zij (of de ouders voor hun kind) immers een weloverwogen beslissing nemen over het voorgestelde onderzoek. Weegt het gezondheidsbelang dat met het onderzoek is gemoeid wel of niet op tegen de kans op belastende of anderszins nadelige gezondheidsinformatie? Zeker als het zou gaan om volledige sequentieanalyse (WGA) rijst echter de vraag of zo'n benadering volgens het klassieke model van *informed consent* wel realistisch is. Kunnen hulpverleners al die mogelijke uitkomsten van genoombrede diagnostiek, de kans daarop en de implicaties ervan zelf wel overzien? Voorzover ze dat kunnen, hebben ze dan de tijd en de middelen om die informatie op een begrijpelijke manier aan de betrokkenen te presenteren? Zal de hoeveelheid en veelsoortigheid van die informatie en ook het feit dat heel veel nog onduidelijk of onzeker is, een weloverwogen keuze niet bij voorbaat in de weg staan?

Het kan zijn dat de betrokkenen wel over bepaalde niet-gezochte uitkomsten geïnformeerd willen worden, maar niet over alle. Bijvoorbeeld wel over bevindingen die wijzen op een gezondheidsrisico dat door middel van tijdige behandeling of verandering van leefstijl kan worden verminderd, maar niet over predisposities voor ernstige aandoeningen die niet te behandelen of te voorkomen zijn. Erkenning van zowel het recht op weten als op niet-weten houdt in dat men van te voren de gelegenheid zou moeten krijgen om dergelijke keuzes te maken.[28] Maar hoe dat precies zou moeten is nog niet zo duidelijk. Alle mogelijke uitkomsten van te voren gedetailleerd bespreken in termen van aard, ernst en behandelbaarheid is niet realistisch. Hoogstens valt te denken aan een vorm van *generic consent*[29], waarbij de betrokkenen in antwoord op enkele algemene keuzevragen kunnen aangeven over welke soorten uitkomsten zij wel en niet willen worden geïnformeerd. Die aanpak wordt bepleit in de eerder aangehaalde publicaties over genoombrede array-CGH bij kinderen met onopgehelderde mentale retardatie. De auteurs stellen voor om voorafgaande aan een genoombrede diagnostische test aan de patiënt, of bij een kind aan diens ouders, voor te leggen

> whether (…) they wish to be informed about any additional genetic findings (without direct connection to the phenotype in question) with predictive value for the health of the proband and potentially her/his family; [whether] they only wish to be informed about such additional genetic findings if effective treatment options or surveillance programmes are available; [and also whether] they wish to be informed about a carrier status for an autosomal recessive disease – that is, about a condition which may have implications for reproductive decisions of the proband and/or family members.[26]

Deze formuleringen roepen meteen allerlei vragen op. Om te beginnen wat eigenlijk het uitgangspunt moet zijn: informeren of niet-informeren? De auteurs lijken ervan uit te gaan dat niet-gezochte en niet aan het uitgangsprobleem gerelateerde maar klinisch wel relevante bevindingen niet worden meegedeeld, tenzij de betrokkenen hebben aangegeven dat wél te

willen. Maar valt het omgekeerde (ja, mits) niet ook, en misschien zelfs beter te verdedigen? In de tweede plaats valt op dat de aan de betrokkenen voor te leggen keuze beperkt wordt tot: 'findings (…) with predictive value for the health of the proband and (…) her/his family'. De slotzin, waarin het gaat over dragerschap van autosomaal recessieve aandoeningen, kan worden gelezen als een uitzondering op die beperking tot gezondheidsinformatie. Maar is die beperking als zodanig wel verdedigbaar? Zou erkenning van het recht op weten niet alle mogelijke door de betrokkene zelf als zinvol ervaren genetische informatie moeten omvatten, ook als die geen betrekking heeft op diens gezondheidsvooruitzichten? In de derde plaats: zou in de tweede volzin (waar het gaat om de afbakening van informatie die kan bijdragen tot daadwerkelijke gezondheidswinst) niet ook iets moeten staan over het belang van tijdige detectie, de mogelijke ernst van de aandoening en de levensfase waarin de eerste verschijnselen kunnen optreden? Of wordt het dan al meteen te ingewikkeld en moet er zo veel worden besproken en uitgelegd dat er van het hele idee van *generic consent* niet veel overblijft? In de vierde plaats rijst de vraag of artsen hun verantwoordelijkheid voor een aan hun zorg toevertrouwd kind nog wel kunnen nakomen als de ouders van te voren hebben mogen aangeven dat ze géén informatie wensen over niet-gezochte maar voor de gezondheid van het kind mogelijk wel belangrijke uitkomsten van genoombrede diagnostiek. Omgekeerd is hier de vraag of ouders recht hebben op (gezondheids)informatie over hun kind die voor hem of haar pas op latere leeftijd relevant kan worden. Wordt het kind (als niet al meteen duidelijk is dat het daar nooit toe in staat zal zijn) daarmee niet beroofd van de mogelijkheid later zelf te beslissen over weten of niet-weten?[28] Zit er, ten slotte, niet te veel potentiële conflictstof verscholen in formuleringen die in een adem verwijzen naar het belang van het kind en dat van zijn of haar verwanten? Kunnen de mogelijke belangen van verwanten een reden vormen voor inperking van het recht op niet-weten van het kind?

Deze vragen onderstrepen dat de notie van 'consent' (laat de patiënt of diens vertegenwoordiger beslissen wat hij wel en niet wil weten) geen simpele oplossing biedt voor de complicatie van niet-gezochte uitkomsten van genoombrede diagnostiek, zeker als het belang van kinderen in het geding is.

3.5 Meedelen of achterhouden?

In diagnostiek verkregen klinisch relevante informatie moet aan de patiënt (of diens vertegenwoordigers) worden meegedeeld, behalve als hij of zij heeft laten weten die informatie niet op prijs te stellen. Dat geldt in principe ook voor niet-gezochte bevindingen die voor de gezondheidsvooruitzichten van de patiënt mogelijk wel belangrijk zijn. Deze mededelingsplicht is echter niet absoluut: in uitzonderlijke situaties mag de hulpverlener gezondheidsinformatie achterhouden omdat er goede redenen zijn voor de vrees dat die informatie de patiënt ernstig nadeel zal berokkenen (therapeutische exceptie). Bij toepassing van genoombrede diagnostiek kunnen soms situaties ontstaan waarin de vraag rijst of daarvan sprake is. Moet de niet aan de oorspronkelijke hulpvraag gerelateerde bevinding dat een meisje een zeer grote kans heeft later borstkanker te krijgen, wel worden meegedeeld? Bij een minderjarige is behalve

mogelijk nadeel (psychosociaal, maatschappelijk) ook van belang dat meedelen een schending betekent van de toekomstige autonomie, behalve uiteraard als sprake is van een zo ernstige verstandelijke handicap dat vast staat dat het kind nooit tot autonome keuzes in staat zal zijn. De overheersende consensus in het debat over predictief testen van kinderen op ernstige *late onset* ziekten is nog altijd dat daar niet op getest mag worden, behalve als behandeling of preventie mogelijk is waarmee al op de kinderleeftijd moet worden gestart.[30] Mag niet-gezochte informatie met dezelfde strekking dan wel worden meegedeeld? Maakt het een verschil dat die informatie er al is? Bovendien zal vaak gelden dat de informatie ook voor de ouders of andere bloedverwanten van groot belang kan zijn, ofwel vanwege hun eigen gezondheidsvooruitzichten, ofwel met het oog op voortplanting. Stel dat genoombrede diagnostiek uitwijst dat het kind een zeer grote kans heeft later erfelijke borstkanker te krijgen. Nu is die informatie voor haarzelf nog niet relevant en mogelijk alleen schadelijk. Is achterhouden van de informatie tot aan de volwassenheid een reële mogelijkheid? Gaat het belang van het kind bij nog niet weten vóór het actuele gezondheidsbelang van moeder en tantes?

Genoombrede diagnostiek levert behalve gezochte en niet-gezochte informatie vooral veel gegevens op waarvan de klinische betekenis vooralsnog onduidelijk is. Wat kan nog doorgaan voor zinvolle informatie en wat is achter te houden ruis? Het in het vorige hoofdstuk genoemde wetenschappelijk onderzoek zal er in de komende jaren wel toe leiden dat meer en meer gaten in de kennis worden opgevuld. Een deel van wat nu ruis is, zal dan betekenisvolle informatie blijken te zijn.

3.6 Bewaren van de genetische gegevens

Een andere kwestie is wat er moet gebeuren met alle (grotendeels niet-gezochte) informatie die de toepassing van *whole genome sequencing* en analyse in de klinische genetica zal genereren. Hierbij moet onderscheid gemaakt worden tussen de ruwe data die het product zijn van sequencing (WGS) en de uitkomsten van sequentieanalyse (WGA).

De ruwe data kunnen bewaard worden (in het patiëntendossier) voor toekomstige analyse. Mocht in het verdere leven van de betrokkene opnieuw genetisch onderzoek nodig zijn, dan hoeven die data niet weer te worden gegenereerd. Dat veronderstelt dat de kosten van het bewaren niet opwegen tegen die van nieuwe sequencing en dat latere sequencing niet gevoeliger of beter zal zijn dan de huidige. Bij die kosten gaat het niet alleen om de duurzame fysieke opslag van de data, maar ook om de beveiliging daarvan. Hoewel de door sequencing verkregen ruwe data zonder analyse geen betekenis hebben, kan in principe iedereen die over de juiste software beschikt, die analyse uitvoeren. Om die reden zullen ook die ruwe data als privacygevoelige gegevens moeten worden beschouwd en behandeld.

Door sequentieanalyse verkregen genetische gegevens zullen in het patiëntendossier moeten worden bewaard, in ieder geval voorzover het gaat om voor de gezondheidsvooruitzichten van de patiënt (of diens verwanten) mogelijk relevante gegevens. Hierbij rijst de vraag wat er

moet gebeuren met wel verkregen, maar door de patiënt niet-gewenste en daarom niet aan hem of haar verstrekte genetische informatie. Hoe kan die informatie zo worden bewaard dat de patiënt er niet onverhoeds mee wordt geconfronteerd? Is niet beter die informatie te vernietigen? Zou dat mogen of zelfs moeten? Valt dit probleem op te lossen door bij de pre-test counseling aan de betrokkene voor te leggen wat er met door hem of haar niet gewenste gegevens moet gebeuren? Wat als het gaat om bij een kind verkregen informatie die voor diens latere leven (waaronder voortplantingsbeslissingen) van belang kan zijn? Een vraag is ook wat er moet gebeuren met uitkomsten waarvan de betekenis onduidelijk is of die voor de gezondheidsvooruitzichten van de betrokkenen niet van belang lijken te zijn. Horen die in het medisch dossier, omdat mogelijk in de toekomst kan blijken dat ze wel degelijk een gezondheidsgerelateerde relevantie hebben? Ongetwijfeld zal de toepassing van genoombrede diagnostiek leiden tot nieuwe discussie over de vraag hoe lang de gegevens in het medische dossier bewaard moeten blijven.[31]

3.7 Het duizend dollar genoom en de rol van de arts

Al langer is er in de geneeskunde discussie over de vraag in hoeverre van artsen mag worden verwacht dat zij contact zoeken met in het verleden behandelde (of gecounselde) patiënten als nieuwe wetenschappelijke inzichten betere diagnostiek of prognostiek mogelijk maken van de aandoening waarvoor zij eerder onder behandeling waren.[32,33] Aan de ene kant lijkt het vanzelfsprekend om dat te doen als de betrokkene daar gezondheidswinst van kan verwachten of op zijn minst een beter inzicht in zijn medische situatie. Dat waren toch ook de redenen waarom hij of zij eerder medische hulp heeft gezocht? Aan de andere kant is niet gezegd dat de betrokkene die nieuwe informatie met alle mogelijke implicaties daarvan ook inderdaad wil krijgen, zelfs als dat inderdaad tot gezondheidswinst zou kunnen leiden. Als het gaat om wilsonbekwame personen telt uiteraard vooral de vraag of opnieuw contact opnemen daadwerkelijk in het belang is van de betrokkene. De waarschuwing van Hunter et al. lijkt terecht: ‘the uninvited recontacting of patients includes significant risk of causing harm’.[33]

Ook juridisch is het niet zo eenvoudig. Zolang sprake is van een doorlopende arts-patiëntrelatie (dat geldt voor de huisarts, maar mogelijk ook voor de specialist, bijvoorbeeld bij regelmatige controles) bestaat een duidelijk kader waarbinnen van de arts verwacht mag worden dat hij of zij de patiënt over nieuwe relevante inzichten informeert (zo veel mogelijk rekening houdend met diens eventuele expliciete wens bepaalde soorten informatie niet te ontvangen). Maar geldt die verantwoordelijkheid ook daarna nog? In hoeverre hoort dat bij de nazorg die van een goed hulpverlener verwacht mag worden? En gaat het dan alleen om nieuwe kennis die van belang is met het oog op de oorspronkelijke hulpvraag, of strekt die verantwoordelijkheid zich ook uit tot andere gezondheidsaspecten?

De introductie van genoombrede diagnostiek maakt deze vragen alleen maar urgenter. Nieuwe wetenschappelijke inzichten in de betekenis van bepaalde genoomsequenties kunnen maken dat in het medisch dossier van de patiënt bewaarde testuitkomsten in een nieuw licht

komen te staan. Gegevens die aanvankelijk geen klinische relevantie leken te hebben, blijken toch van belang te zijn voor de gezondheid van de patiënt. Valt een deel van het probleem mogelijk weg te nemen door patiënten bij het aangaan van de behandelingsrelatie te vragen of en onder welke voorwaarden zij zouden willen dat na beëindiging van die relatie opnieuw contact met hen wordt gezocht als nieuwe wetenschappelijke inzichten daar aanleiding te geven? Ook dat is niet onproblematisch: 'this does not take account of the matter that the patient cannot foresee the future and the possible impact that new information could have, or that their perspective may change with time'.[33] Verder is de vraag is wat de actieve en systematische uitvoering van een breed opgevatte *duty to recontact* zou betekenen voor de belasting van hulpverleners en voor de organisatie van de zorg. Zou het niet veel beter zijn, zo is voorgesteld, om patiënten aan te raden na verloop van enkele jaren zelf het initiatief te nemen om te informeren of er voor hen mogelijk relevante nieuwe kennis is?

Dan gaat het om eventuele *recontacting* na beeïndiging van de behandelingsrelatie. Maar binnen een bestaande arts-patiëntrelatie is de vraag daarmee niet van de baan: wat betekenen al die niet-gezochte en niet aan de hulpvraag gerelateerde uitkomsten van genoombrede diagnostiek voor de reikwijdte van de verantwoordelijkheid van de arts? Ook dat is geen geheel nieuwe vraag. In het eerdere CEG-signalement over screening in de huisartspraktijk is gewezen op een mogelijke verschuiving in de taakopvatting van de (huis)arts: van een uitsluitend klachtgericht werkende hulpverlener naar een 'gezondheidsmonitor' die de patiënt ook op eigen initiatief over alle mogelijke aspecten van zijn of haar gezondheid adviseert.[34] De introductie van het duizend dollar genoom roept dezelfde vraag op naar de rol van de arts en de aard van de arts-patiëntrelatie. Als het medisch dossier alle uitkomsten bevat van genoombrede sequentieanalyse (uitgevoerd in de context van medische diagnostiek), is het dan wel of niet de taak van de arts de patiënt te informeren als er nieuwe kennis is over de gezondheidsimplicaties van die gegevens, ook als ze niets te maken hebben met de oorspronkelijke hulpvraag? En hoe moet daarbij worden gedacht over samenwerking en verantwoordelijkheidsverdeling tussen huisarts en specialist?

4 Genoombrede screening van volwassenen

Het duizend dollar genoom vergroot niet alleen de mogelijkheden voor diagnostisch onderzoek, maar brengt ook genoombrede screening dichterbij. Sommige pleitbezorgers van het ideaal van geneeskunde op maat denken dat het verstandig zou zijn het volledige genoom van ieder individu gericht en actief in kaart te brengen. Deze gegevens vormen immers een belangrijke voorwaarde voor een op de persoonlijke gezondheidsbehoeften toegesneden preventieve en curatieve gezondheidszorg. Omdat het zou gaan om een (systematisch) aanbod van (genoombreed) geneeskundig onderzoek zonder dat daarvoor een aanleiding is in de vorm van een klacht of een belaste familiegeschiedenis, is dan geen sprake van diagnostiek, maar van screening.[16,35] Dit hoofdstuk bespreekt de implicaties van genoombrede screening van volwassenen.

4.1 Genoombrede screening en het gebruik van filters

Net als in de context van diagnostiek is ook hier het onderscheid tussen sequencing en analyse van belang. Sequencing van het volledige genoom (WGS) kan, maar hoeft niet te betekenen dat alle ruwe data vervolgens ook meteen worden geanalyseerd (WGA). Met gebruik van filters is ook partiële analyse mogelijk: daarbij wordt naar bepaalde delen uit het genoom gekeken en blijven de overige ruwe data ongeanalyseerd. De ruwe data (het gesequensete genoom) kunnen na volledige of partiële analyse beschikbaar blijven voor nadere analyse op ieder moment in het verdere leven waarop daar behoefte aan is. Mocht sequencing in de toekomst zó goedkoop worden dat het zorgvuldig bewaren van die data duurder is dan het opnieuw genereren ervan, zal naar verwachting na ieder gebruik voor vernietiging worden gekozen.

Gebruik van filters maakt het mogelijk *whole genome sequencing* toe te passen als basis voor gerichte genetische screening. Als bij screening op een bepaalde ziekte of aanleg naar meerdere mutaties gekeken moet worden kan sequencing van het hele genoom op termijn wellicht een goedkopere aanpak zijn dan het werken met afzonderlijke tests. Het gebruik van filters maakt het daarbij mogelijk om het aan het licht komen van niet-gezochte informatie zo veel mogelijk te voorkomen. Dat dit niet altijd helemaal mogelijk is, is niet nieuw ten opzichte van bestaande vormen van gerichte genetische screening. Hoe die filters precies moeten worden afgesteld zal in de praktijk (van zowel diagnostiek als screening) nog wel een lastige vraag

zijn: een bredere test is mogelijk informatiever, maar kan ook leiden tot meer lastig te hanteren niet-gezochte informatie.

Bij genoombrede screening in de zin van het in kaart brengen van *personal genomes* is voorstelbaar dat filters worden toegepast om bepaalde door de betrokkene ongewenste voorspellende informatie uit te sluiten. Hier valt misschien te denken aan de aanleg voor niet-behandelbare *late onset* ziekten, de genetische gevoeligheid voor psychiatrische aandoeningen, of andere uitkomsten die mogelijk zeer belastend zijn en in maatschappelijk opzicht nadelig kunnen uitpakken.

4.2 In kaart brengen van het persoonlijk genoom

Bij wijze van *proof of principle* berichtten Amerikaanse artsen en onderzoekers onlangs over het sequencen en analyseren van het 'persoonlijk genoom' van een 40-jarige man. Deze had een familiegeschiedenis van hart- en vaatziekten en vroege plotselinge sterfte, maar zelf geen klachten of ziekteverschijnselen.[36] De analyse richtte zich op klinisch relevante genetische variatie: predisposities voor monogenetische ziekten, grotere of kleinere genetische gevoeligheid voor veelvoorkomende aandoeningen en varianten die van invloed zijn op de individuele respons op geneesmiddelen. De uitkomsten omvatten zeldzame varianten in genen geassocieerd met vroege hartdood en een verhoogde gevoeligheid voor het krijgen van een hartinfarct (geen verrassing gelet op de familiegeschiedenis), maar ook genmutaties geassocieerd met niet in de voorgeschiedenis bekende ziekten, dragerschap van recessieve aandoeningen, farmacogenetische informatie en informatie over een grotere of kleinere kans op veel voorkomende ziekten, met hogere post-test scores voor onder meer hart-en-vaatziekten, obesitas en diabetes type 2. Doel van de exercitie was te laten zien dat het in kaart brengen van *personal genomes* klinisch betekenisvolle informatie kan opleveren.[36]

In het (vooralsnog hypothetische) scenario waarin het ideaal van geneeskunde op maat zo ver is verwerkelijkt dat het in kaart brengen van *personal genomes* een nuttige bijdrage zou kunnen leveren aan het persoonlijk gezondheidsmanagement van individuen, rijst de vraag wanneer dat in kaart brengen het best zou kunnen. Hoe vroeger in het leven, hoe groter het potentiële nut van die informatie voor het individu en voor de gezondheidszorg. In de discussie hierover zijn twee mogelijke momenten genoemd: zo vroeg mogelijk in het leven, dus al bij de geboorte (zie verder hoofdstuk 5) en bij het bereiken van de meerderjarigheid.[37,38] In dat laatste voorstel kan de betrokkene zelf beslissen om wel of niet aan deze vorm van screening deel te nemen, terwijl het ook nog vroeg genoeg in het leven is om het mogelijke nut voldoende groot te laten zijn. Daarbij valt niet alleen te denken aan het gebruik van de verkregen informatie voor geïndividualiseerde leefstijladviezen, preventie en interventies gedurende het verdere leven van de betrokkene, maar ook aan de mogelijke waarde van die informatie voor eventuele beslissingen over voortplanting, iets waar veel jong-volwassenen nog mee te maken zullen krijgen.

Tegenover de mogelijke voordelen van het in kaart brengen van *personal genomes* staan de maar al te reële nadelen van het verkrijgen van informatie die voor de betrokkenen belastend en schadelijk kan zijn. Ook bij deze toepassing valt mogelijk te denken aan het gebruik van filters om de kans op niet-gewenste informatie te verkleinen. Hierbij moet worden bedacht dat de precieze betekenis van genetische variatie voor het grootste deel nog moet worden opgehelderd en dat het gebruik van filters gebaseerd is op de kennis van het moment. Wat nu onschuldige ruis lijkt, kan later toch van betekenis blijken. Tot de nadelen horen ook door (nog) onduidelijke uitkomsten veroorzaakte ongerustheid, alsmede het daardoor uitgelokte en in veel gevallen onnodige beroep op de gezondheidzorg (counseling, nadere diagnostiek, behandeling). Zolang niet duidelijk sprake is van een positieve verhouding tussen voor- en nadelen kan van een verantwoord aanbod binnen de publieke gezondheidszorg in ieder geval geen sprake zijn (zie 8.3). Dat commerciële aanbieders hier al eerder een markt zullen zien, is echter niet onwaarschijnlijk. In feite gebeurt dat al, zij het met voorlopig nog met minder geavanceerde (en dus nog veel goedkopere) testmethoden waarmee uitsluitend naar kleine veel voorkomende variaties in het genoom wordt gekeken.

In zijn recente boek *The language of life* beschrijft Francis Collins (directeur van de Amerikaanse *National Institutes of Health*, voormalig directeur van het *National Human Genome Research Institute*) zijn ervaringen met zulke tests. Collins liet zijn genoom onderzoeken door drie verschillende commerciële bedrijven: *deCODE*, *23andMe*, *Navigenics*. De laboratoriumuitslagen die hij terugkreeg (na het insturen van wat lichaamsmateriaal) waren grotendeels gelijk, maar de bijgeleverde interpretaties (in termen van een hoger of lager risico op het krijgen van bepaalde veel voorkomende aandoeningen of een grotere of kleinere gevoeligheid voor bepaalde veel gebruikte medicijnen) lieten verschillen zien die iets zeggen over de ‘immature state of making predictions from these DNA results’.[39]

Toch verwacht Collins dat dit nog maar het begin is van een heilzame revolutie in onze omgang met gezondheid: ‘learning your DNA secrets can be the best strategy for protecting your health and your life’.[39] Wie van zichzelf weet dat hij (zoals Collins) al om te beginnen een licht verhoogd risico heeft op diabetes type 2 zal meer gemotiveerd zijn om te luisteren naar leefstijladviezen en bijvoorbeeld meer te gaan bewegen. Of dat inderdaad zo werkt (en zo ja, onder welke voorwaarden, en bij wie), is een vraag waarnaar nog meer onderzoek nodig is.[19] Hoe dat ook zij, volgens Collins zal het sequencen en volledig in kaart brengen van *personal genomes* de volgende en al snel te verwachten stap in deze ontwikkeling zijn:

> The analysis I had done tested one million places in my DNA. But this is just the beginning. Soon, probably within the next five or seven years, each of us will have the opportunity to have our complete DNA sequenced, all the three billion letters of the code, at a cost of less than $1,000. This information will be very complex and powerful. Careful analysis of the complete content of your genome will allow a considerably more useful estimate of your future risks of illness than is currently possible, enabling a personalized plan of preventive medicine to be established.[39]

4.3 Preconceptionele dragerschapsscreening

In het door Collins geschetste scenario is het verstandig om met dat in kaart brengen van het persoonlijk genoom niet te wachten tot men (zoals hijzelf) de middelbare leeftijd al ruim is gepasseerd. Niet alleen omdat persoonlijke preventie het best vroeg kan beginnen, maar ook omdat men naast informatie die voor de eigen gezondheid van belang kan zijn, ook informatie zal krijgen over dragerschap van ziekten die men zelf niet heeft, maar wel aan het nageslacht kan doorgeven. Daarbij gaat het om (geslachtsgebonden of autosomaal) recessief overervende ziekten. De meeste mensen die (gezonde) drager zijn van een dergelijke ziekte weten dat niet van zichzelf, waardoor het krijgen van een kind met de aandoening in kwestie voor hen volstrekt onverwacht komt. Autosomaal recessieve aandoeningen leiden alleen tot ziekte als man en vrouw allebei drager zijn van die aandoening. In dat geval is de kans op een kind met die ziekte 1 op 4. Wie dat tijdig weet, kan er bij beslissingen over voortplanting rekening mee houden. Behalve aan afzien van het krijgen van (genetisch eigen) kinderen, valt te denken aan prenatale diagnostiek met de mogelijkheid van abortus als de foetus het ziektegen van beide ouders blijkt te hebben geërfd, of aan voortplanting via in vitro fertilisatie (IVF) in combinatie met embryoselectie (PGD) gericht op het geboren laten worden van een kind dat de ziekte niet zal hebben.

Om op dragerschap voor recessief erfelijke ziekten te testen is het uiteraard niet nodig om het hele genoom in kaart te laten brengen. Voorlopig ligt het veel meer voor de hand om te denken aan op de relevante mutaties gerichte preconceptionele dragerschapsscreening.[40-42] Onder meer door de Gezondheidsraad is er voor gepleit om te onderzoeken of zulke screening in ons land kan worden aangeboden aan mensen in de reproductieve leeftijd. In die screening zou het moeten gaan om opsporen of uitsluiten van dragerschap van onder de bevolking frequent voorkomende autosomaal recessieve ziekten, zoals cystische fibrose en hemoglobinopathieën.[42,43] Nieuwe technieken, zoals het gebruik van DNA-chips en sequencing maken het mogelijk om zonder veel extra kosten op dragerschap van nog veel meer van dergelijke recessieve aandoeningen te testen dan de ziekten waar de discussie in ons land tot nu toe over is gegaan. Een Californisch bedrijf biedt sinds kort een ‘universele’ (bedoeld is: niet slechts voor een deelpopulatie geschikte) dragerschapstest aan waarmee in één keer naar meer dan honderd meest zeldzame recessief overervende aandoeningen wordt gekeken.[44] Een individuele test kost 350 dollar en wordt door sommige Amerikaanse ziektekostenverzekeraars (gedeeltelijk) vergoed.

Critici hebben erop gewezen dat het nog maar de vraag is hoe goed de test voor al die aandoeningen eigenlijk is.[45] Fout-positieve uitslagen kunnen leiden tot onnodige ongerustheid, onnodige diagnostiek met alle belasting, risico’s en kosten van dien en mogelijk ook onnodige beslissingen om af te zien van voortplanting of het krijgen van een genetisch eigen kind. Bovendien kan de boodschap dat het hier om een ‘universele test’ zou gaan gemakkelijk leiden tot de misvatting dat een niet-afwijkende uitslag een garantie op gezonde kinderen betekent. Alleen al het feit dat er veel meer zeldzame recessieve aandoeningen zijn dan de ruim

honderd waarop de test is gericht, betekent dat men bedacht moet zijn op onterechte geruststelling. Dat neemt niet weg dat het idee van een brede preconceptionele dragerschapstest, mits van goede kwaliteit en zorgvuldig aangeboden, niet bij voorbaat onzinnig lijkt.

4.4 Van een genoombrede test op dragerschapsrisico's naar persoonlijk genoom?

Intussen valt te verwachten dat het aanbod van het net genoemde bedrijf nog maar een eerste stap is in de richting van verdere verbreding. Op een poster gepresenteerd tijdens het congres van de *American Society of Human Genetics* in november 2010 lieten Amerikaanse onderzoekers van het *National Center for Genome Resources* weten te werken aan een op *next generation sequencing* gebaseerde dragerschapstest voor meer dan vierhonderd recessief erfelijke aandoeningen, aan te bieden aan paren met kinderwens.[46] Wie zijn volledige risico op het doorgeven van recessieve aandoeningen wil kunnen vergelijken met een even volledige uitdraai van mogelijk corresponderende risico's bij zijn partner heeft uiteindelijk aan minder dan een mutatiegerichte analyse van het volledige genoom niet genoeg. In zijn boven aangehaalde boek schrijft Collins:

> Debates about the appropriateness of carrier screening will be likely to change in the coming few years, as more and more individuals will have complete DNA sequences of their entire genome determined, revealing all of their carrier status risks and providing an opportunity for couples to know about those risks prior to initiating a pregnancy. It is likely that within a few decades people will look back on our current circumstances with disbelief that we screened for so few conditions.[39]

Als *whole genome sequencing* over enige tijd een goedkope en dus voor de hand liggende techniek is om inderdaad 'all carrier status risks' in kaart te brengen, wil dat zeggen dat filters nodig zijn om de analyse tot die dragerschapsrisico's te beperken. Maar in het door Collins geschetste scenario rijst de vraag waarom men dat eigenlijk zou doen. Men hoeft die filters alleen maar weg te laten om de stap te zetten van een genoombrede dragerschapstest naar het in kaart brengen van het volledige genoom. Inhoudelijk is dat een grote stap met verreikende gevolgen, vanwege de veel grotere complexiteit van de genetische informatie die men daarmee zal verkrijgen. Lang niet iedereen is er met Collins van overtuigd dat het in kaart brengen van volledige genomen voor de betrokken individuen en de samenleving als geheel inderdaad heilzaam zal zijn. Zolang de voordelen onzeker en de mogelijke nadelen groot lijken te zijn, lijkt het verstandig daar niet aan te beginnen. Maar als er technisch gezien niet meer voor nodig is dan het weghalen van filters, komt de discussie over de voors en tegens van *personal genomes* in een ander licht te staan. De vraag is dan immers niet meer wat we *wel*, maar wat we *niet* over onszelf willen weten.

5 Genoombrede screening van pasgeborenen

In de discussie over de bijdrage die *personal genomes* kunnen leveren aan het ideaal van geneeskunde op maat gaan ook stemmen op om al bij pasgeborenen het volledig genoom in kaart te brengen. Behalve de in het vorige hoofdstuk beschreven vragen, brengt dit mogelijk een nieuw probleem mee: hoe verhoudt zich dit tot het recht op zelfbeschikking?

5.1 Genoombrede screening van pasgeborenen: een goed idee?

Sommige commentatoren denken dat het verstandig is om het volledige genoom van individuen al helemaal aan het begin van het leven in kaart te brengen, in aansluiting bij de bestaande hielprikscreening van pasgeborenen. Er is dan al vanaf de geboorte genetische informatie beschikbaar die te gebruiken is voor op het individu toegesneden ziektepreventie en gezondheidsbevordering. In een Brits overheidsrapport is dit idee als volgt gepresenteerd:

> One long term possibility that has been suggested is to screen babies at birth as part of the standard postnatal checks and to produce a comprehensive map of their key genetic markers, or even their entire genome. Major investment is currently being made in information technology in the NHS [National Health Service], including the development of an electronic patient record for each person. The baby's genetic information could be securely stored on their electronic patient record for future use. It could then be used throughout their lifetime to tailor prevention and treatment regimes to their needs as further knowledge becomes available about how our genes affect our risk of disease and our response to medicines.[47]

Volgens het al eerder aangehaalde boek van Collins is het 'bijna zeker' dat volledige sequencing in de komende paar jaar onderdeel wordt van de neonatale screening:

> (…) as we learn more about effective interventions for genetic risk factors, and recognize that interventions early in life provide significant advantages, it will become more and more compelling to determine this information at birth.[39]

Op verzoek van de Britse regering heeft de *Human Genetics Commission* zich over dit idee gebogen. In haar rapport (*Profiling the newborn: a prospective gene technology?*) komt de commissie tot een afwijzende conclusie. Wat de precieze verhouding tussen voor- en nadelen ook moge zijn – dat hangt af van het werkelijkheid worden van het ideaal van geneeskunde op

maat –, het in kaart brengen van het volledige genoom van pasgeborenen is in ieder geval in strijd met het principe van respect voor autonomie.[38] Er zal immers van alles gevonden worden dat voor de gezondheid van het kind nog helemaal niet van belang is, maar dat wel grote gevolgen kan hebben voor zijn of haar latere leven. Door daar actief en ongevraagd naar op zoek te gaan kan men het kind niet alleen schade berokkenen, maar berooft men het ook van de mogelijkheid om later, eenmaal volwassen, zelf te beslissen wat het over zijn of haar genoom wil weten.

Dat het kind niet zelf toestemming kan geven om te worden getest staat de huidige hielprikscreening niet in de weg, omdat die is gericht op behandelbare ziekten van de vroege kinderleeftijd. Het in kaart brengen van het volledige genoom zal echter onvermijdelijk leiden tot voorspellende informatie over mogelijke gezondheidsproblemen die pas later in het leven te verwachten zijn. Daarbij kan het gaan om informatie over een verhoogde genetische gevoeligheid voor veel voorkomende (multifactoriële) ziektes (zoals diabetes of hart- en vaatziekten). Maar ook om dragerschap van monogenetische afwijkingen die later in het leven tot ziekte kunnen leiden, waaronder ernstige *late onset* aandoeningen zoals erfelijke borst- of eierstokkanker, de ziekte van Huntington, of de erfelijke vorm van de ziekte van Alzheimer. Het vooruitzicht een dergelijke ziekte te zullen krijgen (of de kennis van een grote kans daarop) is belastend en zal het kind in zijn of haar psychosociale ontwikkeling kunnen schaden. Bovendien kan die informatie, die niet altijd te verzwijgen valt, leiden tot problemen bij het afsluiten van sommige verzekeringen en mogelijk tot discriminatie op de arbeidsmarkt.

Er bestaat een breed gedeelde (zij het niet volledige) consensus dat kinderen niet mogen worden getest op dragerschap van ziekten die zich pas in de volwassenheid openbaren, tenzij er behandelingen of vormen van preventie bestaan die al tijdens de kinderjaren moeten worden gestart om het beloop van de ziekte significant te kunnen veranderen.[28,30,38] Als zulke interventies ontbreken, heeft het kind van een positieve (ongunstige) uitslag immers vooral nadeel te verwachten. Bovendien: als die informatie er eenmaal is, kan hij of zij later niet zelf meer kiezen tussen weten en niet-weten. Dat betekent een schending van wat met een term van Feinberg wordt aangeduid als de *anticipatory autonomy rights* van het kind.[48] Het kind kan dat recht op zelfbeschikking nog niet uitoefenen, maar er kunnen nu al wel beslissingen door anderen worden genomen die zijn of haar toekomstige uitoefening van dat recht open houden of juist onmogelijk maken. Feinberg spreekt in dat verband over het recht van het kind op ‘een open toekomst’.

Kritiek op deze redenering is gekomen van auteurs die benadrukken dat het juist ook in het belang van het kind kan zijn om al met informatie over dragerschap van een ernstige *late onset* aandoening op te groeien.[49] Door dat te benadrukken relativeren zij ook het autonomieargument. De meeste auteurs ondersteunen die opvatting niet. Hoe dat ook zij, in die discussie gaat het om genetisch onderzoek op verzoek van ongeruste ouders in belaste families. Dat is een heel andere context dan die van screening waarin voor de betrokkenen onverwacht informatie over ernstige *late onset* aandoeningen aan het licht kan komen.

Verder moet worden bedacht dat de informatie die bij genoombrede analyse beschikbaar komt, niet alleen betrekking heeft op de (toekomstige) gezondheid van het kind, maar ook op allerlei andere mede door genetische factoren bepaalde eigenschappen, waaronder gedrag, persoonlijkheid en cognitie.[39,50] Dat zijn stuk voor stuk zeer complexe eigenschappen over de erfelijke component waarvan nog weinig bekend is. Het gevaar bestaat dat onvolledige kennis over mogelijk relevante genetische kenmerken al wel door ouders gebruikt gaat worden in hun keuzes rond de opvoeding. De vraag is of dat in het belang is van het kind. Een reële zorg in dat verband is dat door overwaardering van de genetische factor het kind al bij voorbaat geen ruimte krijgt om zich anders te ontwikkelen dan zoals de ouders vrezen of wensen. Ook hier kan het 'recht op een open toekomst' in het gedrang raken. Intussen spelen commerciële partijen al in op mogelijke interesse bij opvoeders. Zo wordt op de website *mygenes-mychild* onbekommerd reclame gemaakt voor het testen van kinderen op genen die een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van gedragsproblemen:

> Obtaining a child's genetic information through genetic testing can possibly help parents know what to expect. The gene variant that scientists look for is the one that allows children to learn from their mistakes. About 30 percent of people lack that capability, genomic scientists now say. This information can prepare you to raise your child.*

Het idee om bepaalde informatie achter te houden (niet aan de ouders te verstrekken maar wel te bewaren) tot het moment waarop het kind zelf kan besluiten wat het wel of niet wil weten[39] lost het probleem niet op. Hoe te voorkomen dat het kind die informatie ongewild toch krijgt? En is het wel mogelijk het kind later in staat te stellen zelf iets met die informatie te doen zonder alsnog inbreuk te maken op het recht op niet-weten? Het lijkt dan zinvoller om met het gebruik van filters al bij voorbaat te voorkomen dat informatie beschikbaar komt die voor het kind nu nog geen voordelen maar mogelijk wel nadelen kan opleveren en die hem of haar bovendien berooft van de mogelijkheid later zelf te beslissen wat het over de eigen genetische *make up* te weten wil komen. De vraag is natuurlijk of er dan nog veel overblijft van het idee van het al bij de geboorte in kaart brengen van het volledige genoom. Als die filters streng worden afgesteld zal dat resulteren in een vorm van screening waarvan de reikwijdte niet wezenlijk verschilt van die van de huidige hielprik.

5.2 Genoombrede screening van pasgeboren: een onvermijdelijke ontwikkeling?

Intussen spreekt de Amerikaanse *President's Council on Bioethics* (PCBE) over een onweerstaanbare trend naar steeds bredere screening van pasgeborenen.[51] De PCBE is daar overigens niet minder kritisch over dan het zojuist aangehaalde Britse rapport, maar een belangrijk verschil is dat zij genoombrede neonatale screening niet als een hypothetisch scenario ziet, maar als een onvermijdelijk eindpunt van een ontwikkeling die al gaande is en door een aantal

* http://www.mygenes-mychild.com/articles/childs-genetic-information/index.php

elkaar versterkende factoren wordt gestuurd. In de eerste plaats is dat de logica van het denken in termen van geneeskunde op maat:

> Once personalized genomic medicine becomes standard medical practice for adults, the logic of providing physicians with this powerful tool earlier and earlier in the patient's life may prove inescapable. Even if cancers, for example, are relatively rare in children and adolescents, why wait until adulthood to uncover susceptibilities and vulnerabilities that could well be countered by changes in diet and life habits (to say nothing of prophylactic therapies) at an early age?[51]

Als tweede drijfveer achter de verbreding van de neonatale screening ziet de PCBE het met de verdere ontwikkeling van dat concept (geneeskunde op maat) gegeven onderzoeksbelang:

> An obscure illness for which there is as yet no treatment is more likely to be elucidated and ameliorated or cured if newborn screening gives the medical community an accurate picture of the prevalence of the disorder as well as early access to as many of its sufferers as possible.[51]

Het Amerikaanse *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) investeert al in deze benadering, waarbij 'expanding screening technologies and developing effective therapies as concomitant activities' worden gezien.[52] Mede met het oog daarop wordt door sommige onderzoekers al enige tijd gepleit voor vervanging van de huidige in de neonatale screening gebruikte tests (met name tandemmassaspectrometrie, een niet op genotype maar op concentraties van stoffen in het bloedmonster gerichte technologie) door screening met behulp van DNA-chips.[53] De NICHD denkt aan stapsgewijze uitbreiding van de neonatale screening met aandoeningen waarvan de mutaties bekend zijn en waarvoor aan experimentele innovatieve therapieën wordt gewerkt. In principe komen alle klinisch relevante genetische afwijkingen, ook die pas op latere leeftijd tot ziekte leiden, voor opname in het testpanel in aanmerking:

> The technology could be expanded to screen for additional disorders as mutational analysis or other multiplex technology become available, with decisions being based more on what not to screen for (perhaps Huntington's disease) than on what to include.[52]

In deze benadering wordt de reikwijdte van de neonatale screening primair bepaald door de onderzoeksagenda van *genomic medicine* en de technologische mogelijkheden om die te realiseren. Dat vraagt om screening met een zo breed mogelijk ingesteld zoeklicht. De auteurs onderkennen dat daarbij ook allerlei afwijkingen zullen worden gevonden waarvan nog onzeker is wat de precieze gezondheidsimplicaties voor het kind zullen zijn. Maar, zo benadrukken zij, het doel is juist om de kennis daarover te verbeteren: 'as our understanding of the function of the DNA sequences increases, we should see an increase in the accuracy and predictive power of the tests'.[52]

Zodra betaalbare *whole genome sequencing* het mogelijk maakt om van alle pasgeborenen het volledige genoom in kaart te brengen, lijkt dat in deze *research-driven* benadering een logische volgende stap. Immers, om de relatie tussen genotype en fenotype werkelijk te kunnen doorgronden is het niet genoeg op al van te voren geselecteerde genetische afwijkingen te testen. Volledige genoomanalyse maakt het mogelijk om aan de andere kant te beginnen en relevante risicovergrotende of juist verkleinende factoren op het spoor te komen op onvermoede plaatsen in het genoom. Op die manier valt een beter begrip te krijgen van zowel veel voorkomende als zeldzame aandoeningen en daarvoor ook betere, op het individu toegesneden, behandelingen te kunnen ontwikkelen. Dat vraagt om grootschalige onderzoeksverzamelingen (biobanken) waarin de relatie kan worden onderzocht tussen specifieke genotypen en gezondheidsgegevens van mensen in alle verschillende fasen van hun leven, vanaf de geboorte of zelfs al daarvoor.[51,54]

Tenslotte wijst de PCBE op de maatschappelijke druk van organisaties van ouders van aangedane kinderen en consumentenorganisaties in de gezondheidszorg om de reikwijdte van de huidige hielprikscreening te verbreden. In die ook in ons land gevoerde discussie (zie 5.3) gaat het tot nu toe om screening op aandoeningen die zich kort na de geboorte of in de vroege kinderleeftijd openbaren, niet om het in kaart brengen van het volledige genoom. Maar volgens de PCBE bestaat er althans onder het Amerikaanse publiek veel steun voor de gedachte dat ouders simpelweg het recht hebben te beschikken over alle mogelijke genetische informatie over hun kind.[51] In die richting wijzen ook de uitkomsten van een recent Amerikaans onderzoek onder een grote groep ouders met minderjarige kinderen. Maar liefst een derde zou belangstelling hebben voor een genetische test van hun jongste kind op ernstige niet behandelbare aandoeningen met een mogelijk late *time of onset*.[55] De auteurs brengen die uitkomst in verband met het doorwerken van de boodschap van commerciële aanbieders dat genetisch testen een zaak is van ‘rightful ownership of one’s personal health data’.

Dat het dan wel gaat om gegevens van het kind en dus van een ander, is een onderscheid waaraan de marketingstrategie van die bedrijven maar liever voorbij ziet. In plaats daarvan appelleren zij aan het verantwoordelijkheidsgevoel van ouders. Met als impliciete boodschap dat ouders niet alleen het recht, maar ook de morele plicht hebben zich over de genetische *make-up* van hun kinderen te laten informeren:

> What to eat, what to avoid, what to talk to your doctor about – think what you may have done differently with access to your genetic information when you were younger. Having your child take a genetic test at an early age can help him or her lead a long and healthy life, making informed decisions about their health.*

De PCBE benadrukt dat de drie genoemde factoren: de logica van het denken in termen van geneeskunde op maat, het met de ontwikkeling van dat concept gegeven onderzoeksbelang en de bij het Amerikaanse publiek sterk levende steun voor het idee dat ouders het recht heb-

* http://www.mygenes-mychild.com/articles/childs-genetic-information/index.php

ben zoveel mogelijk over de gezondheidsvooruitzichten van hun kinderen te weten te komen, elkaar zozeer versterken dat 'it may, in fact, prove impossible to hinder the logic of genomic medicine from assimilating the currently limited practice of newborn screening to its all-embracing paradigm'.[51]

5.3 Uitbreiding van de neonatale screening: waar ligt de grens?

In Nederland wordt bij de hielprikscreening alleen gekeken naar aandoeningen waarbij door tijdige behandeling of preventie (vaak een dieet) aanzienlijke gezondheidsschade bij het kind kan worden voorkomen.[56] Dat is in overeenstemming met het klassieke uitgangspunt dat screening van pasgeborenen alleen aanvaardbaar is als daarvan direct voordeel voor het kind zelf te verwachten valt.[57] Maar dat uitgangspunt staat ook in ons land onder druk. Al langere tijd wordt ervoor gepleit om ook niet-behandelbare aandoeningen van de vroege kinderleeftijd in de screening op te nemen. Dat zou niet alleen leiden tot snelle duidelijkheid over de betekenis van eerste verschijnselen (waardoor een belastende medische zwerftocht wordt vermeden en direct adequate zorg kan worden geboden), maar ook belangrijke informatie opleveren voor ouders met een verdere kinderwens.[58] Als zij weten dat hun kind een ernstige erfelijke aandoening heeft, kunnen ze bij eventuele verdere voortplantingsbeslissingen met de herhalingskans (meestal 1 op 4) rekening houden. De discussie hierover is nog gaande, maar er lijkt steun te groeien voor het standpunt dat neonatale screening op onbehandelbare aandoeningen (mede) in het belang van de ouders of van het gezin als geheel niet bij voorbaat onaanvaardbaar hoeft te zijn, zolang althans het kind zelf daarvan geen nadelige gevolgen ondervindt.[16,59]

Dat laatste wil zeggen dat ook bij mogelijke verbreding uitsluitend te denken valt aan screening op aandoeningen van de vroege kinderleeftijd. Nog verdere verbreding, voorbij die grens, leidt gemakkelijk tot schending van de autonomierechten van het kind. Op dit moment lijkt die grens (ziekten van de vroege kinderleeftijd) in ons land niet in het geding. Maar verdere verbreding is met de huidige technologie (tandemmassaspectrometrie) ook niet goed mogelijk. Intussen kunnen met DNA-chips ziekten worden opgespoord die aan de bestaande criteria voldoen maar die met de huidige technologie niet worden gevonden.* De vraag is wat er gebeurt als om technische of financiële redenen de stap naar een op genoombrede sequencing gebaseerde test wordt gezet.[53,60] Vasthouden aan het uitgangspunt dat alleen op (behandelbare) aandoeningen van de vroege kinderleeftijd mag worden gescreend, zal dan betekenen dat bij de analyse filters moeten worden gehanteerd om te voorkomen dat informatie over het volledige genoom beschikbaar komt. Opnieuw geldt dan dat de vraag niet meer is waarop *wel*, maar waarop *niet* getest moet worden. Of in dat scenario de publieke opinie in ons land immuun zal zijn voor de gedachte dat ouders recht hebben op alle mogelijke informatie over hun kind die zo'n genoombrede test kan opleveren, is nog maar de vraag. Ook de huidige beperking tot ernstige maar behandelbare ziekten is bekritiseerd als een schending van het recht van ouders om 'zelf te bepalen of zij hun kind op meer aandoeningen willen

* prof. dr. R.A. Wevers, UMCN, persoonlijke mededeling

laten screenen'.[61,62] Het is al met al geen vreemde gedachte dat in de toekomst ook de grens van ziekten van de vroege kinderleeftijd onder druk kan komen te staan.

6 Genoombrede prenatale diagnostiek en screening

Het is verre van denkbeeldig dat het duizend dollar genoom gevolgen zal hebben voor genetisch onderzoek tijdens de zwangerschap. In dit hoofdstuk gaat het over de dynamiek van actuele ontwikkelingen op het gebied van de prenatale diagnostiek en screening. Ook daar is er een tendens naar steeds bredere tests.

6.1 Genoombrede prenatale diagnostiek

Genoombrede (op array-CGH gebaseerde) tests worden al in de prenatale diagnostiek gebruikt, namelijk ter opheldering van onbegrepen afwijkende uitkomsten bij het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO). Voor die diagnostiek is foetaal celmateriaal nodig dat via een vruchtwaterpunctie wordt verkregen. De doelstelling is vergelijkbaar met die van het in hoofdstuk 3 besproken postnatale gebruik van genoombrede diagnostiek ter opheldering van de genetische achtergrond van een onbegrepen mentale retardatie of van een andere afwijking waarvan men niet goed weet waar de genetische oorzaak precies moet worden gezocht. Prenataal is dergelijke diagnostiek wel lastiger, omdat geen goed zicht bestaat op het fenotype van het kind. Ook hier is denkbaar dat op termijn gebruikgemaakt zal worden van volledige sequentieanalyse. De context is wel een andere. Het SEO wordt gedaan bij een zwangerschapsduur van rond 20 weken. Het gaat om een aan alle zwangeren aangeboden screeningsecho waarbij allerlei afwijkingen aan het licht kunnen komen en soms ook afwijkende bevindingen waarvan de precieze betekenis onduidelijk is. Doel van die echo is onder meer de zwangere informatie te verschaffen op grond waarvan ze kan besluiten de zwangerschap uit te dragen of af te breken.[41,63] Toepassing van genoombrede diagnostiek bij onbegrepen uitkomsten van het SEO maakt het mogelijk de zwangere in dergelijke gevallen beter te informeren over de mogelijke aard en ernst van een eventuele aandoening of handicap bij haar nog ongeboren kind. Tegelijk is duidelijk dat dit onderzoek ook kan leiden tot uitkomsten die de beslissing waar de zwangere (of het paar) vervolgens voor staat alleen maar moeilijker maken, bijvoorbeeld als een milde afwijking wordt gevonden of een afwijking die soms wel maar lang niet altijd tot ernstige ziekteverschijnselen leidt.

Genoombrede (op array-CGH gebaseerde) diagnostiek wordt ook toegepast bij een specifieke uitkomst van de screening op downsyndroom, namelijk een sterk verdikte nekplooi (> 3 of 3,5 mm). Bij deze screeningsuitkomst moet rekening worden gehouden met een breed

spectrum aan mogelijke submicrosopische chromosoomafwijkingen die kunnen leiden tot zeer ernstige aandoeningen.[64] Ook hier is de doelstelling de zwangere (en haar partner) zo goed mogelijk te informeren over mogelijke afwijkingen bij de foetus, zodat zij een weloverwogen beslissing kan nemen over het afbreken of uitdragen van de zwangerschap. Als zij besluit tot uitdragen kan op grond van de uitkomsten van de diagnostiek aangepaste obstetrische en perinatale zorg worden aangeboden, om een zo goed mogelijke opvang van het kind te garanderen.

6.2 Genoombrede prenatale screening

Intussen wordt ook gesproken over het gebruik van array-CGH als alternatief voor het bestaande microscopische chromosoomonderzoek (karyotypering) bij zwangeren die uitsluitend vanwege een verhoogde kans op downsyndroom of andere trisomieën een vlokkentest of vruchtwaterpunctie hebben ondergaan.[65] Verschil met de hierboven genoemde situaties (opheldering onduidelijke SEO-uitkomst; sterk verdikte nekplooi) is dat er bij deze groep geen specifieke aanleiding is zo breed te kijken. De verhoogde kans op downsyndroom of andere trisomieën vormt een indicatie voor diagnostisch onderzoek van de desbetreffende chromosomen, maar geeft (behalve bij een sterk verdikte nekplooi) geen reden voor onderzoek naar andere chromosomale of genetische afwijkingen. De huidige karyotypering is zo beschouwd al veel breder dan nodig is, reden waarom recent is voorgesteld dat onderzoek te vervangen door een nieuwe smallere test waarin alleen naar trisomie 21 en enkele andere vormen van aneuploïdie wordt gekeken.[65-67]

Als dan door anderen[68-70] juist een bredere test wordt voorgesteld, is dat in feite een pleidooi voor aanvullende prenatale screening*, aan te bieden aan vrouwen die vanwege een verhoogde kans op een kind met downsyndroom toch al in aanmerking komen voor een (kostbare en niet geheel risicovrije) vlokkentest of vruchtwaterpunctie. In de Verenigde Staten, waar vrouwen die dat willen ook zonder een verhoogde kans op downsyndroom (of een specifieke indicatie voor prenatale diagnostiek) een vlokkentest of vruchtwaterpunctie kunnen ondergaan[71], zou dergelijke array-screening in principe voor alle zwangeren (die dat kunnen betalen) beschikbaar kunnen komen. In een enkel centrum is dat ook al het geval. In een pleidooi voor deze verbreding van de scope van prenatale screening geeft de Amerikaanse geneticus Beaudet de volgende verantwoording:

> If we are committed to offer prenatal diagnosis for Down syndrome, we should be prepared to offer it for other disorders of similar or more severe disability unless the risks or costs are prohibitive.[72]

Zolang invasieve procedures (vlokkentest, vruchtwaterpunctie) nodig zijn om foetaal onderzoeksmateriaal te verkrijgen, zullen de daaraan verbonden kosten en het risico van een mis-

* De test zelf is diagnostisch, maar het feit dat het zou gaan om een routineaanbod zonder medische indicatie maakt dat in feite sprake is van een screeningsaanbod (GR 1994, 2001).

kraam een belangrijke beperkende factor blijven. Weliswaar lijken nu belangrijke stappen te worden gezet in de ontwikkeling van op foetaal DNA in maternaal bloed gebaseerde niet-invasieve prenatale tests (NIPD: non-invasive prenatal diagnosis[73,74]), maar of die technologie bruikbaar zal zijn voor genoombrede screening of diagnostiek is de vraag. Mocht dat wel zo zijn, dan ontstaat de mogelijkheid genoombrede prenatale tests al vroeg in de zwangerschap als risicovrije *one step screening* aan alle zwangeren aan te bieden.[75,76]

Naar de vraag of zwangeren zo'n genoombrede test ook zouden willen, is nog vrijwel geen onderzoek gedaan. In een Amerikaanse studie kregen zwangeren die (om diverse redenen) in aanmerking kwamen voor een vruchtwaterpunctie of vlokkentest de mogelijkheid om zonder extra kosten naast de standaard karyotypering een array-CGH te laten doen. Van de 45 zwangeren besloten er 33 op dat aanbod in te gaan. Tot de meest genoemde redenen behoorde de wens om zoveel mogelijk informatie over de foetus te verkrijgen. Degenen die de aanvullende test afwezen, deden dat uit vrees voor extra bezorgdheid en omdat zij de mogelijke extra op te sporen aandoeningen als zeldzaam beschouwden.[68,77,78] Uiteraard is array-CGH niet hetzelfde als een volledige sequentieanalyse, maar zodra de kosten van *whole genome sequencing* geen belemmering meer vormen, is niet onaannemelijk dat voor verdere verbreding in die richting zal worden gepleit. Wie 'zo veel mogelijk informatie over de foetus' wil verkrijgen (en kunnen verschaffen) zal met minder dan het volledige genoom uiteindelijk niet tevreden zijn.

6.3 Zinvolle handelingsopties: hoe meer keuze hoe beter?

Het doel van prenatale screening op foetale afwijkingen is door de Gezondheidsraad gedefinieerd als: zwangeren (en hun partners) in staat stellen kennis te nemen van de eventuele aanwezigheid bij de foetus van de desbetreffende aandoening en op grond van die informatie een besluit te nemen over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap.[63] De rechtvaardiging van het screeningsaanbod ligt in het verschaffen van reproductieve keuzemogelijkheden (zinvolle handelingsopties) die de betrokkenen anders niet zouden hebben gehad. Maar de vraag wat precies de reikwijdte van dat aanbod zou moeten zijn, is daarbij tot nu toe niet aan de orde gesteld.[67] De hierboven besproken ontwikkelingen maken discussie daarover in de komende tijd echter onvermijdelijk. Voor welke aandoeningen moet prenatale screening worden aangeboden en wie moet dat bepalen? Volgt uit het doel van het bevorderen van reproductieve autonomie dat de zwangere zo veel mogelijk te kiezen moet hebben en dus – als zij laat weten dat inderdaad te willen – behalve over de eventuele aanwezigheid van downsyndroom over zoveel mogelijk andere denkbare aandoeningen bij de foetus zou moeten worden geïnformeerd? Of leidt dat ertoe dat zij zoveel informatie te verwerken krijgt dat een weloverwogen beslissing over hoe het verder moet met de zwangerschap eerder wordt bemoeilijkt dan bevorderd?[79]

Hoe breder de test en hoe diverser de mogelijke uitkomsten, hoe lastiger het ook wordt de zwangere in staat te stellen tot werkelijke *informed consent*. Dat probleem is op dit moment

het meest pregnant aan de orde in de context van het SEO.[63,80] Omdat het niet realistisch is alle mogelijke uitkomsten van de echo van te voren met de zwangere te bespreken, rijst ook hier de vraag of een vorm van *generic consent* (zie hoofdstuk 3) niet zou voldoen. Naar de juiste aanpak van de pre-test counseling wordt op dit moment nog gezocht. Maar als de mogelijkheid bestaat om de foetus genoombreed te laten onderzoeken, om te beginnen met technieken als array-CGH, zal deze uitdaging alleen nog maar groter worden. Met als kernvraag of het doel van prenatale screening (bevorderen van reproductieve autonomie) door de ontwikkeling in de richting van steeds bredere prenatale tests wordt gediend of juist ondermijnd.

Met het oog op deze ontwikkeling is naar voren gebracht dat er straks bij zo goed als elke zwangerschap wel een bevinding kan zijn die de zwangere voor een abortusbeslissing stelt, al was het maar de uitkomst dat er iets is gevonden waarvan de precieze betekenis nog onduidelijk is. Met als paradoxale uitkomst dat 'the quest for a healthy baby could cause parents to have no baby at all'.[75] Er is zeker reden tot zorg over de mate waarin steeds bredere prenatale tests, vanwege de soms moeilijk te beoordelen betekenis van bepaalde uitkomsten, kunnen leiden tot onnodige abortusbeslissingen. Dat neemt niet weg dat aanstaande ouders toch vaak zullen besluiten het kind te krijgen, ook als ze over (mogelijk) zwakke plekken in diens genoom geïnformeerd zijn. De meeste zwangerschappen zijn immers gewenst en 'kostbaar'.

6.4 Testen van toekomstige kinderen

Maar juist omdat kennis over het genoom van de foetus vaak niet zal leiden tot het laten afbreken van de zwangerschap, ontstaat een in deze context nieuw en tot nu toe miskend probleem: de kinderen die na genoombrede prenatale diagnostiek of screening geboren worden, hebben al veel bredere genetische tests ondergaan dan we bij de neonatale screening verantwoord vinden. Prenatale arrays kunnen bijvoorbeeld uitwijzen dat het toekomstige kind de aanleg heeft voor een ernstige *late onset* ziekte, zoals erfelijke borstkanker. Verdere verbreding op basis van *whole genome sequencing* kan betekenen dat kinderen worden geboren van wie het volledige genoom al in kaart gebracht. Alles wat bij de stand van de kennis op dat moment te weten valt over de betekenis van hun genenpakket voor hun gezondheidsvooruitzichten en mede door genetische factoren bepaalde eigenschappen (gedrag, cognitie, persoonlijkheid), is dan in principe bekend. Hier rijzen dezelfde bezwaren die tegen het in kaart brengen van het volledige genoom van pasgeborenen zijn ingebracht: het toekomstige kind kan daardoor niet alleen ernstig worden geschaad, maar het wordt ook beroofd van de mogelijkheid om, eenmaal volwassen, zelf te besluiten wat hij of zij dan over het eigen genoom wil weten.

7 Genoombrede embryoscreening

De introductie van steeds bredere tests valt mogelijk ook te verwachten bij de screening van embryo's die zijn ontstaan bij een IVF-behandeling. Naarmate bredere testmogelijkheden beschikbaar komen, rijst de vraag wat de criteria moeten zijn voor het selecteren van embryo's die in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Hebben artsen en wensouders de verantwoordelijkheid om te kiezen voor het embryo met de beste gezondheidsvooruitzichten?

7.1 Pre-implantatie genetische screening

In de IVF-procedure ontstaan in de regel meer embryo's dan in dezelfde cyclus verantwoord in de baarmoeder kunnen worden geplaatst. Om meerlingzwangerschappen zo veel mogelijk te voorkomen, komen per cyclus slechts een of twee embryo's voor 'transfer' in aanmerking. Daarvoor worden de beste embryo's uitgekozen; de overige, mits van voldoende kwaliteit, kunnen voor een volgende poging worden ingevroren. In deze zin is embryoselectie al zo oud als de IVF-behandeling zelf. Tot nu toe maakten de meeste centra deze keuze vooral op grond van morfologische criteria waarvan werd vermoed dat ze verband hielden met de kans op succesvolle implantatie in de baarmoeder en dus op zwangerschap en geboorte. Maar omdat veel IVF-embryo's chromosomaal afwijkend blijken te zijn en omdat (een aantal van) die afwijkingen sterk zijn gerelateerd aan mislukte implantatie en zwangerschapsverlies, zijn sommige centra er ruim tien jaar geleden mee begonnen om IVF-embryo's op de relevante afwijkingen (aneuploïdie van bepaalde chromosomen) te onderzoeken en alleen de niet-afwijkende embryo's terug te plaatsen.[81] Daarvoor wordt dezelfde procedure gebruikt als eerder ontwikkeld voor het onderzoeken van embryo's ten behoeve van paren met een verhoogde kans op het doorgeven van een ernstige erfelijke ziekte aan het nageslacht: pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). In onderscheid met PGD (gericht onderzoek op indicatie) gaat het hier echter om een routine onderzoek bij in principe alle IVF-embryo's. Om dat verschil aan te duiden spreekt men van pre-implantatie genetische screening (PGS), of kortweg embryoscreening.[82] De procedure is echter dezelfde: in beide gevallen wordt het embryo in de fase van de 'klievingsdelingen' gebiopteerd; er wordt een cel van afgehaald, die wordt onderzocht en bij een gunstige uitslag komt het embryo voor plaatsing in de baarmoeder in aanmerking.

In landen met een commerciële IVF-praktijk is PGS al snel tot een routineonderdeel van de IVF-behandeling geworden, met name bij de behandeling van al wat oudere zwangeren, bij wie het percentage chromosoomaal afwijkende embryo's al om te beginnen het hoogst is. Inmiddels zijn meer dan tien trials gedaan waaruit geen enkel voordeel van PGS blijkt.[81] Een mogelijke verklaring is het hoge percentage mozaïscisme in embryo's die zich in de blastomeerfase bevinden (*cleavage-stage embryos*). Mozaïcisme heeft tot gevolg dat afwijkingen in de gebiopteerde cel niet representatief hoeven zijn voor het embryo als geheel.[83] Met als gevolg dat PGS ertoe leidt dat ook embryo's met een goede implantatiekans worden afgewezen. Introductie van de huidige benadering was dus in ieder geval prematuur. Voorgesteld is om te onderzoeken of PGS wél werkt als embryo's in een iets vroeger of later stadium worden gebiopteerd (*polar-body* en/of *trophectoderm biopsie*), maar ook om gebruik te maken van analyse met behulp van nieuwe bredere testmogelijkheden op basis van array-CGH. In sommige klinieken gebeurt dat laatste ook al[84] en binnen het verband van de *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) is een *multicenter trial* opgezet waarin gekeken wordt naar de waarde van PGS op basis van *polar-body* biopsie en analyse met array-CGH.[81]

Met microarray-PGS kan gericht (*targeted*) naar specifieke voor de implantatie en de zwangerschapskans belangrijke chromosoomregio's en genen worden gekeken. Dat is de oorspronkelijke en nog steeds belangrijkste doelstelling van PGS. Maar als zo'n bredere test eenmaal voor PGS wordt ingezet, kan mogelijk ook in deze context naar allerlei andere erfelijke eigenschappen worden gekeken. Ondanks praktische beperkingen die te maken hebben met de beperkte beschikbare tijd en het feit dat er maar zeer weinig onderzoeks materiaal is (een enkele cel), verwachten sommigen dat het in principe mogelijk wordt embryo's te onderzoeken op:

— genen en chromosoomafwijkingen die belangrijk zijn voor de implantatiekans en voor de kans op een succesvolle zwangerschap;
— overige chromosoomafwijkingen, waaronder downsyndroom;
— monogenetische afwijkingen, waaronder ziekten die zich al vroeg in het leven openbaren, maar ook *late onset* ziekten zoals de ziekte van Huntington;
— genetisch risico op multifactoriële ziekten, zoals diabetes type 1 of astma;
— genetische gevoeligheid geassocieerd met bepaalde niet-ziektegerelateerde eigenschappen.[85]

Vooralsnog zal het daarbij gaan om genoombrede screening op basis van array-CGH, maar ook hier is denkbaar dat in de toekomst genomische sequentieanalyse wordt toegepast, al dan niet met gebruikmaking van filters.[86] Daarvoor zullen de nu beschikbare technieken voor genetisch onderzoek op het niveau van een enkele cel wel eerst aanzienlijk verbeterd moeten worden.

7.2 Selectie van het ‘beste embryo’?

Naarmate het zoeklicht van PGS breder wordt ingesteld, verschuift de doelstelling van selecteren van het embryo met de beste kans om uit te groeien tot een kind, via het embryo met de beste kans om uit te groeien tot een zo gezond mogelijk kind, naar een zo goed mogelijk kind (wat het criterium voor ‘goed’ dan ook moge zijn en wie dat ook bepaalt).

Omdat voor de selectie altijd maar een beperkt aantal embryo’s beschikbaar is, en omdat een deel daarvan al bij voorbaat afvalt op grond van kwaliteitsoverwegingen die te maken hebben met de kansen op implantatie en zwangerschap, is de ruimte om daarnaast ook naar andere relevant geachte kenmerken te kijken, bij voorbaat klein. Maar zelfs als er na die eerste selectie maar twee of drie embryo’s overblijven die in principe voor terugplaatsing in aanmerking komen, dan nog kan het in principe een zinvolle vraag zijn welke daarvan ook op andere relevant geachte criteria het beste scoort.

Hoe breder men kijkt en hoe strenger men wil selecteren, hoe minder IVF-embryo’s in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Het is goed denkbaar dat onder de beschikbare embryo’s met een aanvaardbare implantatiekans, er niet één is waarbij geen voor de gezondheid van het toekomstige kind relevante risico’s gevonden zijn. Het kan zijn dat ouders en artsen in zo’n situatie besluiten een nieuwe IVF-cyclus te starten in de hoop dat die tot betere embryo’s zal leiden. Of dat verantwoord is, zal afhangen van de aard van de gevonden risico’s en de proportionaliteit van een nieuwe cyclus (gelet op de daaraan verbonden materiele en immateriële kosten) als middel om die te voorkomen. En moet het dan bij één nieuwe cyclus blijven, of zou dat ook vaker mogen, net zolang tot een goed genoeg embryo gevonden is? Bij die immateriële kosten gaat het behalve om de belasting en risico’s van een nieuwe stimulatiecyclus voor de vrouw, ook om het grotere aantal embryo’s dat uiteindelijk nodig zal zijn om de kinderwens van het paar te vervullen.

Het is duidelijk dat dit in de praktijk tot lastige afwegingen en mogelijk ook tot conflicten tussen ouders en artsen kan leiden.[87] Als er moet worden gekozen tussen meerdere embryo’s met een goede implantatiekans, wat moeten dan de criteria voor die keuze zijn? Moet er uitsluitend worden gekeken naar gezondheidsaspecten, en zo ja naar welke? Kan dat bij een genoombrede test nog wel om een betekenisvolle keuze gaan? Moet die keuze aan de ouders worden overgelaten, of heeft de arts hier een eigen verantwoordelijkheid? Wat als de ouders andere dan gezondheidsgerelateerde kenmerken van het embryo, bijvoorbeeld het geslacht, willen laten meewegen? Is dat bij voorbaat onaanvaardbaar? Of alleen als het zou gaan om een vorm van selectie die strijdig is met het recht van het kind op een open toekomst?[48]

Net als bij genoombrede prenatale diagnostiek en screening rijst ook hier de vraag of die open toekomst niet al in het geding is bij het in kaart brengen van het volledige genoom van moge-

lijk in de baarmoeder te plaatsen embryo's. Hoe verhoudt zich dat tot het recht van de toekomstige persoon om later zelf te beslissen wat hij over zijn genetische *make-up* wil weten?

8 Vertrouwde kaders onder druk

De normatieve (ethische en juridische) vragen die de ontwikkeling van het duizend dollar genoom oproept zijn niet allemaal nieuw. Nieuw is wel dat die ontwikkelingen gevolgen lijken te hebben voor de normatieve kaders die richting geven aan het beleid over genetische diagnostiek en genetische screening.

8.1 Bekende vragen maar op een andere schaal

Zeven jaar geleden, in een vroeg commentaar op de zoektocht naar het duizend dollar genoom en de normatieve implicaties daarvan, schreef de Amerikaanse ethicus en jurist Robertson niet alleen dat het nog wel tien tot vijftien jaar zou duren voordat de technologie klaar zou zijn voor snelle en goedkope analyse van het volledige genoom, maar ook dat tegen die tijd wetenschappers 'will know a great deal more about what genes do and their connections with both single gene and multifactorial diseases'. Als de technologie dan beschikbaar komt, zal die leiden tot 'the same ethical, legal, and social issues that now arise with our more fragmentary knowledge of the genome and our more limited genotyping ability'.[88]

De werkelijkheid van 2010 is echter dat de klinische introductie al voor de deur staat terwijl de kennis over de precieze werking van het genoom nog zeer beperkt is. De eerste stappen worden op dit moment al gezet. Zo wordt verwacht dat in 2011 in ons land bij enkele honderden patiënten *whole exome sequencing* zal worden verricht met het oog op genetische diagnostiek.* Het is dus niet zo dat de samenleving pas met toepassingen van het duizend dollar genoom te maken krijgt als van ruis geen sprake meer is, de voordelen (in termen van geneeskunde op maat) vast staan en alleen nog hoeft te worden gekeken hoe bepaalde ongewenste gevolgen te voorkomen zijn. Dat gaat niet alleen voorbij aan de medisch inhoudelijke redenen die nu al leiden tot toepassing van genoombrede diagnostiek, maar ook aan de drijfveren en motieven achter de beweging naar steeds bredere screening bij pasgeborenen, jong-volwassenen, foetussen en embryo's.

En wat te denken van Robertsons opmerking dat de vertaling van het duizend dollar genoom naar de praktijk geen nieuwe normatieve (ethische, juridische) vragen oproept. Klopt dat? Voor een deel is dat zeker juist. Problemen rondom niet gezochte en mogelijk niet gewenste bevindingen, de haalbaarheid van *informed consent*, het recht op niet-weten, informeren van

* prof. dr. RA Wevers, UMCN, persoonlijke mededeling

verwanten, *recontacting*, wel of niet testen van kinderen enzovoorts, doen zich ook nu al voor. Zo beschouwd is het vooral een kwestie van schaal: bij toepassing van genoombrede tests zijn de uitdagingen vooral groter en lastiger. Dat kan betekenen dat oude antwoorden niet goed meer voldoen of dat naar nieuwe oplossingen moet worden gezocht. Kan bijvoorbeeld het model van *generic consent* zo worden uitgewerkt dat betekenisvolle toestemming voor genoombrede diagnostiek of screening mogelijk is? Of is het bij voorbaat een illusie dat weloverwogen consent mogelijk zal blijven als het gaat om tests waarbij informatie over het hele genoom aan het licht zal komen? Wat betekent dat voor de aanvaardbaarheid van dergelijke tests? Hoort afzien van meer dan marginale *informed consent* bij de prijs die we nu eenmaal moeten betalen om als individuen en als samenleving te kunnen profiteren van de voordelen van geneeskunde op maat?

Een tweede kanttekening bij de opmerking van Robertson is dat wat als een ethisch of juridisch relevante vraag of overweging wordt gezien, mede afhangt van de normatieve kaders die het perspectief vormen van waaruit we gewend zijn bepaalde kwesties te thematiseren. Maar de eerder geschetste ontwikkelingen schudden die kaders op en zetten ze onder druk. Dat maakt dat het, anders dan Robertson suggereert, niet bij voorbaat vanzelfsprekend is hoe met de implicaties van de in dit signalement beschreven ontwikkelingen moet worden omgegaan.

8.2 Diagnostiek met bijvangst of screening met diagnostische aanleiding?

Een belangrijk onderscheid dat met de introductie van het duizend dollar genoom onder druk komt te staan is het onderscheid tussen diagnostiek en screening (of bevolkingsonderzoek). Het eerste gebeurt in de context van de individuele patiëntenzorg, in antwoord op een klacht, naar aanleiding van een eerdere bevinding of op geleide van de familieanamnese; het tweede behelst een ongevraagd aanbod van medisch onderzoek aan een nog niet belaste populatie. Als voor genoombrede sequentieanalyse wordt gekozen omdat men alleen zo de genetische achtergrond van een nog onbegrepen gezondheidsprobleem bij een individuele patiënt hoopt te kunnen achterhalen, is het motief nog steeds *diagnostiek*. Maar het feit dat hoogstens een zeer klein gedeelte van alle gezondheidsinformatie die dat oplevert iets te maken zal hebben met dat specifieke probleem, maakt dat de procedure voor het overige dicht in de buurt komt van een vorm van (ongerichte) *screening*. Van vrijwel alle voor de gezondheidsvooruitzichten van de betrokkene relevante uitkomsten zal immers gelden dat er geen concrete aanleiding was om daar bij hem of haar naar te zoeken.

Dat laatste is van belang voor de vraag vanuit welk perspectief naar de aanvaardbaarheid van (het aanbieden van) zulk onderzoek moet worden gekeken. Gaat het hier om diagnostiek met onvermijdelijke bijvangst? In dat geval is de beslissende vraag of de gekozen benadering de beste manier is om het gezondheidsprobleem in kwestie op te helderen en zal een pragmatische oplossing moeten worden gevonden voor het hanteren van alle verdere informatie die het onderzoek oplevert. Maar kan men nog van bijvangst spreken als daarmee nagenoeg *alle*

uitkomsten van het onderzoek bedoeld worden? Is het misschien beter te spreken van genoombrede screening met een diagnostische aanleiding? Dat die formulering, gelet op de eerder gegeven definities van diagnostiek en screening, dicht in de buurt komt van een *contradictio in terminis*, is niet zomaar een semantische kwestie. Het laat zien dat de vertrouwde grenzen tussen deze verschillende vormen van medisch onderzoek door de beschreven ontwikkelingen onder druk komen te staan, met mogelijke gevolgen voor de normatieve beoordeling. Als het hier (ook) gaat om een vorm van screening, moet dergelijk onderzoek dan niet worden beoordeeld vanuit het normatieve kader dat voor screening is ontwikkeld (zie 8.3)? Zou men niet in ieder geval de vraag moeten stellen of het belang dat de te onderzoeken persoon heeft bij opheldering van diens initiële probleem in voldoende mate opweegt tegen de mogelijke nadelen van een genoombreed onderzoek? Is dat een afweging die men aan de patiënt zelf kan overlaten? Ook als dat zo is, kan het verschil tussen een 'diagnostiekperspectief' en een 'screeningsperspectief' gelegen zijn in de nadrukkelijkheid waarmee de patiënt op die afweging en de mogelijke implicaties van verschillende uitkomsten wordt gewezen. Nog lastiger wordt het als het gaat om genoombrede diagnostiek bij (jonge) kinderen. Als dat ook een vorm van screening is, rijzen de eerder besproken bezwaren tegen genoombrede screening van pasgeborenen en kinderen. Of maakt het een verschil dat in de gevallen waar het dan om gaat, medisch noodzakelijke diagnostiek de aanleiding is voor het doen van genoombreed onderzoek?

Dat genoombrede diagnostiek niet meer goed van screening te onderscheiden valt en dan allerlei lastige vragen oproept die traditioneel horen bij het voor screening ontwikkelde normatieve kader, betekent in ieder geval dat de stap naar genoombreed diagnostisch onderzoek vraagt om een des te nadrukkelijker verantwoording in termen van medische noodzaak, proportionaliteit en subsidiariteit. Dat laatste wil zeggen dat genoombrede diagnostiek pas te overwegen valt als vast staat dat een minder breed onderzoek (met gebruik van filters) onvoldoende zal opleveren.

8.3 Genoombrede screening in het licht van het bestaande normatieve kader

Onder screening wordt verstaan: 'een aanbod van medisch onderzoek aan personen die in beginsel geen gezondheidsklachten hebben, gericht op de vroege opsporing (of uitsluiting) van een reeds aanwezige ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten'.[16] Voorwaarden voor verantwoorde screening zijn in de jaren zestig voor het eerst geformuleerd door Wilson en Jungner voor de *World Health Organization* en later door diverse auteurs en organisaties (waaronder de Gezondheidsraad[35]) verder ontwikkeld en aangepast, vooral met het oog op ontwikkelingen op het gebied van genetische en reproductieve screening. In het advies van de Gezondheidsraad 'Screening: tussen hoop en hype' worden de belangrijkste uitgangspunten als volgt samen gevat:

— screening moet gericht zijn op een *belangrijk gezondheidsprobleem;*
— *nut*: het moet vaststaan dat vroege opsporing van de desbetreffende ziekte(n) of aandoening(en) (dan wel: detectie van gezondheidsgerelateerde condities zoals dragerschap of risicofactoren) bij de doelgroep in kwestie kan leiden tot een significante vermindering van ziektelast, of tot andere voor de deelnemers zinvolle uitkomsten in verband met het gezondheidsprobleem waarop de screening is gericht; die voordelen moeten duidelijk opwegen tegen de nadelen die screening (voor henzelf of voor anderen) altijd ook kan hebben;
— *betrouwbaar en valide instrument*: de screeningsmethode moet wetenschappelijk zijn onderbouwd en de kwaliteit van de diverse onderdelen van het screeningsproces moet zijn gewaarborgd;
— *respect voor autonomie*: deelname aan screening en vervolgonderzoek moet zijn gebaseerd op een geïnformeerde en vrijwillige keuze; aanbod en uitvoering moet in overeenstemming zijn met patiëntenrechten (bij een aanbod buiten het gezondheidszorgsysteem: consumentenrechten);
— *doelmatig gebruik van middelen*: met het programma gemoeide (en daardoor veroorzaakte) inzet van voor de gezondheidszorg beschikbare middelen vergt expliciete verantwoording in termen van kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid.

Bron: Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008. Publ. Nr 2008/05.

Hoe past genoombrede screening in dit kader? Met genoombrede screening wordt hier bedoeld: het in kaart brengen van het volledige genoom (uiteindelijk op basis van een volledige sequentieanalyse). Om de discussie niet meteen lastiger te maken is dan nodig is, gaan we hieronder uit van het scenario waarin dat een routineaanbod zou zijn voor (jong-) volwassenen. Specifieke vragen die te maken hebben met neonatale screening en screening van foetussen of embryo's komen verderop in dit hoofdstuk aan de orde.

Aan de eerste voorwaarde, dat screening gericht moet zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem, kan strikt genomen al niet worden voldaan, omdat immers van op een specifieke aandoening (of aandoeningen) gerichte screening geen sprake is. Maar om diezelfde reden is ook sprake van spanning met de andere voorwaarden uit het normatieve kader. Om te beginnen de vraag naar het nut (de tweede voorwaarde uit het aangehaalde kader). Een deel van de uitkomsten zal bestaan uit informatie die al meteen of later in het leven kan leiden tot gezondheidswinst of door de betrokkenen als zinvol ervaren handelingsopties, bijvoorbeeld in de vorm van leefstijlaanpassing of reproductieve keuzes. Maar onvermijdelijk zal het regelmatig gaan om belastende en voor de betrokkenen mogelijk ook in maatschappelijk opzicht nadelige informatie over de aanleg voor of de kans op het krijgen van ernstige niet behandelbare aandoeningen, informatie over de genetische basis van niet-gezondheidsgerelateerde

eigenschappen en om uitkomsten waarvan de precieze (gezondheids)implicaties onduidelijk of onbekend zijn. Hoe moet, in het licht van deze mogelijke uitkomsten, worden beoordeeld of de voordelen voor de te onderzoeken personen in voldoende mate opwegen tegen de nadelen?

Aan de kant van de nadelen moet ook worden gedacht aan de mogelijke gevolgen van onvolkomen testmethoden, waaronder onnodige ongerustheid en andere nadelige gevolgen (onnodig vervolgonderzoek, onnodige preventieve maatregelen, onnodige kosten) van foutpositieve uitkomsten en overdiagnose, en onterechte geruststelling veroorzaakt door foutnegatieve uitkomsten. Vandaar de eis dat sprake moet zijn van een betrouwbaar en valide instrument (de derde voorwaarde uit het normatieve kader). Hoe moet die voorwaarde worden beoordeeld als het gaat om het in kaart brengen van het volledige genoom? In de eerste plaats is van belang dat sequencing beperkingen kent, in ieder geval met de huidige methoden. Dat kan betekenen dat mogelijk relevante informatie (zoals translocaties en andere structurele variatie) niet gevonden wordt.[89] In de tweede plaats: omdat de analyse betrekking heeft op zeer uiteenlopende, al dan niet goed begrepen, meer of minder zeldzame gezondheidseffecten, valt op de vraag naar de validiteit van de testmethode en voorspellende waarde van de uitkomsten geen eenduidig antwoord te geven. Sommige bevindingen zijn direct voorspellend, terwijl de voorspellende waarde van veel andere uitkomsten, met name waar het gaat om veel voorkomende aandoeningen, op zijn best gering zal zijn.[36] In de derde plaats: omdat de interpretatie plaats vindt tegen de achtergrond van nog beperkte maar door nieuw onderzoek toenemende kennis over de betekenis van diverse vormen van genetische variatie, is onvermijdelijk dat sommige conclusies, bijvoorbeeld waar het gaat om persoonlijke risicoprofielen en gezondheidsadviezen in het licht van nieuwe inzichten zullen moeten worden bijgesteld.[89] Dat raakt meteen aan een ander kwaliteitsaspect: de post-test counseling en begeleiding van mensen die hun genoom in kaart hebben laten brengen is waarschijnlijk de grootste uitdaging van deze hele ontwikkeling.[39]

De vierde voorwaarde is dat deelname aan screening gebaseerd moet zijn op een geïnformeerde en weloverwogen keuze (*informed consent*). Zelfs als het realistisch is om bij routinetoepassing de tijd te nemen voor uitvoerige multidisciplinaire counseling[89], lijkt meer dan een vorm van *generic consent* niet haalbaar. De daarvoor te geven informatie zou in meer algemene zin betrekking moeten hebben op (1) soorten uitkomsten, (2) soorten gevolgen (behandelingsmogelijkheden, reproductieve keuzes, preventieve opties, psychosociale en maatschappelijke risico's, gevolgen voor verwanten) en (3) beperkingen – waaronder het feit dat nieuwe inzichten kunnen leiden tot bijgestelde conclusies. Het is de vraag of dat genoeg is om een weloverwogen keuze mogelijk te maken op het aanbod tot het in kaart laten brengen van het persoonlijk genoom. Met name aan het 'recht op niet-weten' zal in deze benadering niet gemakkelijk gestalte te geven zijn.

De vijfde en laatste voorwaarde uit het screeningskader heeft betrekking op de doelmatigheid van het screeningsaanbod in het licht van het beslag dat daarmee wordt gelegd op de collec-

tieve middelen. Er moet een gunstige verhouding zijn tussen de opbrengst, in termen van gezondheidswinst of andere zinvolle handelingsopties, en de netto kosten. Het is duidelijk dat aan de kant van de kosten niet alleen naar de sequencing moet worden gekeken (het duizend dollar genoom), maar ook naar de kosten van de analyse, de pre- en post-test counseling en naar de kosten van vervolgonderzoek en interventies, net zo goed als naar eventuele besparingen, bijvoorbeeld als gevolg van tijdige preventie (leefstijlaanpassing) of meer gerichte inzet van geneesmiddelen.[16] Omdat over al die factoren nog nauwelijks iets te zeggen valt, kan aan deze eis vooralsnog niet worden voldaan.[38,90]

8.4 Ongerichte screening, klinische check of recht op informatie?

Als het in kaart brengen van *personal genomes* als een vorm van screening moet worden beschouwd, is duidelijk dat het ongerichte karakter van een dergelijk aanbod tot spanning leidt met de uitgangspunten van het zojuist besproken kader. Maar niet alle deelnemers aan de discussie zijn ervan overtuigd dat vanuit dat perspectief naar deze ontwikkeling moet worden gekeken. Er zijn twee concurrerende perspectieven. In de eerste plaats dat van het ideaal van geneeskunde op maat zelf. De gedachte dat een nadrukkelijke rechtvaardiging nodig is voor het ongevraagd aanbieden van voorspellend medisch onderzoek aan mensen die nog geen klachten of andere redenen hebben om zulk onderzoek te (willen) ondergaan, verliest haar vanzelfsprekendheid voor wie er al bij voorbaat van uit gaat dat het in ieders belang is zijn of haar gezondheidsrisico's te kennen. En dat het de taak van de geneeskunde is die risico's in kaart te brengen als basis voor een integrale vorm van gezondheidsmanagement. Zo beschouwd is het niet vreemd dat in publicaties over het analyseren van het genoom van een 40-jarige man (zie eerder, 4.2) wordt gesproken van een *clinical assessment* bij een patiënt[36,89,90,90], ondanks het feit dat de man geen gezondheidsklachten had en er ook verder geen concrete indicatie was voor medisch onderzoek. Geredeneerd vanuit het ideaal van geneeskunde op maat is iedereen van wieg tot graf patiënt. Daarmee verliest het onderscheid tussen screening en patiëntenzorg zijn betekenis.

Die (medicaliserende) manier van kijken heeft intussen wel tot gevolg dat een belang wordt geconstrueerd (het belang van de patiënt bij goede zorg) dat de discussie over de zin van het in kaart brengen van het volledige genoom al meteen een bepaalde kant op stuurt. Dat blijkt bijvoorbeeld in wat wordt gezegd over het nut van de bij die 'patiënt' verkregen farmacogenetische informatie: gegevens over genetische factoren die leiden tot een betere of slechtere respons op bepaalde geneesmiddelen.[90] Nota bene: de man in kwestie gebruikt helemaal geen medicijnen. Bovendien zou gericht naar dergelijke informatie kunnen worden gezocht op het moment dat bepaalde medicatie nodig mocht zijn. Zou het hier om screening gaan, dan zouden deze overwegingen het veronderstelde nut van de procedure op zijn minst ter discussie stellen. Hier wordt die conclusie niet getrokken. Integendeel: benadrukt wordt dat in het genoom van deze 'patiënt' naast 63 bekende ook 6 nieuwe varianten in voor de respons op medicijnen bepalende genen aan het licht zijn gekomen die met een gerichte farmacogenetische test (gebruikmakend van bestaande kennis) niet zouden zijn gevonden.[90] Dat is nat-

uurlijk een belangrijke ontdekking die kan bijdragen aan de verbetering van de zorg aan toekomstige patiënten. Maar hier zou het moeten gaan om het veronderstelde belang voor de persoon zelf. Alleen door hem als patiënt te kwalificeren valt de suggestie overeind te houden dat met die ontdekking relevante klinische informatie is verkregen die in belangrijke mate bijdraagt aan het nut van het in kaart brengen van zijn volledige genoom.

Maar er is nog een manier van kijken, die onder meer door commerciële aanbieders van genetische tests wordt gepropageerd en die op zichzelf prima met de vorige kan samengaan. Daarbij gaat het er om dat mensen die dat willen, kennis over zichzelf moeten kunnen verwerven en daarin niet onnodig behoren te worden belemmerd. Vanuit dat perspectief vormt het normatieve kader en met name de eis dat van te voren vast moet staan dat de voordelen van het ondergaan van medisch onderzoek duidelijk opwegen tegen altijd ook aanwezige nadelen, een problematische vorm van paternalisme. Waarom zou de betrokkene, mits uiteraard goed geïnformeerd, daar niet zelf over mogen beslissen? Hoort het kunnen verkrijgen van op zichzelf betrekking hebbende (genetische) informatie niet bij ieders het recht op privéleven, zoals dat is erkend in de Grondwet en in het Europese Verdrag tot Bescherming van de Rechten van de Mens en Fundamentele Vrijheden (EVRM)?

Vanuit dit perspectief is eerder kritiek geuit op de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), waarin is bepaald dat voor sommige (riskant geachte) vormen van screening een vergunning nodig is, waarvoor de eisen zijn ontleend aan het hierboven (8.3) besproken normatieve kader. Aanleiding voor die eerdere discussie was de *total body scan*: ongerichte beeldvormende screening met een CT-scan of MRI. Omdat daarvoor geen vergunning is gegeven, moeten Nederlanders die denken dat zo'n (regelmatige) scan preventieve waarde heeft, uitwijken naar het buitenland. Redenerend vanuit het voor screening geldende normatieve kader en de beschermingsdoelstelling van de WBO heeft de Gezondheidsraad zich in die discussie op het standpunt gesteld dat zolang er geen wetenschappelijke evidentie is voor klinisch nut, de onvermijdelijk aan iedere vorm van screening verbonden nadelen (fout-positieve uitkomsten, onnodige ongerustheid, onterechte geruststelling, overdiagnose, iatrogene schade) tegen het verlenen van een vergunning pleiten.[16,91] Door anderen is de in de WBO beoogde bescherming echter uitgelegd als een ongerechtvaardigde beperking van het recht op weten.[92,93] Het lijkt onvermijdelijk dat deze discussie een nieuwe impuls krijgt als er voor het in kaart brengen van *personal genomes* een markt ontstaat.

Zolang geneeskunde op maat een nog grotendeels onvervuld ideaal is en zolang over de doelmatigheid van het in kaart brengen van volledige genomen niets te zeggen valt, is een aanbod uit de publieke middelen niet aan de orde. Om die reden ziet de Britse *Human Genetics Commission* het in kaart brengen van *personal genomes* (van volwassenen) vooralsnog uitsluitend als een mogelijkheid voor commerciële aanbieders, voortbouwend op het al commercieel beschikbare aanbod van op SNPs gebaseerde genetische gevoeligheidsprofilering.[38] De commissie volgt daarbij de redenering dat het hier in feite gaat om het niet zonder goede gronden in te perken recht van mensen om informatie over zichzelf te verwerven. In

Nederland zou de WBO ook voor zo'n commercieel aanbod een vergunning vereisen die in termen van het genoemde normatieve kader moet worden beoordeeld en dus niet gemakkelijk zal worden verleend.[16] Het daarmee gegeven *de facto* verbod zal overigens door vanuit het buitenland opererende aanbieders van *home collecting* tests* gemakkelijk te omzeilen zijn.

8.5 Reproductieve en niet-reproductieve screening: niet langer werelden apart

Prenatale screening, embryoscreening en preconceptionele screening van (jong-)volwassenen op dragerschap van recessieve aandoeningen zijn vormen van reproductieve screening. Reproductieve screening heeft als doel het mogelijk maken van voor de betrokkenen zinvolle handelingsopties in verband met voortplantingsrisico's. Daar ligt een belangrijk verschil met niet-reproductieve screening die (meestal) het bereiken van gezondheidswinst voor de te onderzoeken personen als doel heeft.

Deze onderscheiden categorieën van screening zijn verweven met uiteenlopende normatieve *frameworks*. De primair op gezondheidswinst gerichte niet-reproductieve screening (denk aan screening in de jeugdgezondheidszorg, maar ook aan de bestaande bevolkingsonderzoeken op borstkanker en baarmoederhalskanker) heeft haar wortels in de publieke gezondheidszorg: collectieve voorzieningen gericht op het terugdringen van ziektelast. Hierbij liggen het nut voor de samenleving en het nut voor het individu over het algemeen in elkaars verlengde. Streven naar een hoge positieve respons op het screeningsaanbod wordt daarbij zeker niet als problematisch gezien, zolang maar sprake is van vrijwillige deelname op basis van *informed consent*. In Nederland geldt die voorwaarde ook voor de neonatale screening. In sommige andere landen wordt ervan uitgegaan dat de toestemming van de ouders niet nodig is waar het gaat om screening op zeer ernstige en bij tijdige detectie goed te behandelen of te voorkomen aandoeningen van de vroege kinderleeftijd. Van de ouders mag immers worden verwacht dat ze hun kind die screening niet zullen onthouden.

Het denken over reproductieve screening daarentegen heeft sterke wortels in de context van de individuele genetische counseling en erfelijkheidsadvisering. Normatief gesproken is dat een andere wereld, met een sterk accent op het hoogstpersoonlijke karakter van voortplantingsbeslissingen (met name: de beslissing om de zwangerschap wel of niet uit te dragen) en op het ideaal van professionele non-directiviteit. De eigen goed geïnformeerde keuze van de betrokkenen is hier niet slechts een belangrijke randvoorwaarde; het mogelijk maken van die keuze is het doel van de screening zelf.[41,63] Tegelijk wordt het bewaken daarvan als een belangrijke uitdaging gezien, vooral omdat de belangen van individu en samenleving hier minder vanzelfsprekend in elkaars verlengde liggen dan bij op gezondheidswinst gerichte niet-reproductieve screening. De mogelijkheid dat maatschappelijke doelstellingen (met name

* Waarvoor zelf afgenomen testmateriaal zoals wangslijm of bloed voor analyse naar een laboratorium moet worden gestuurd.

kostenreductie door het voorkomen van de geboorte van gehandicapte kinderen) de doelstelling van reproductieve screening (het mogelijk maken van autonome reproductieve keuzes) zou kunnen ondermijnen, wordt algemeen als een belangrijke bedreiging voor de morele houdbaarheid van het screeningsaanbod beschouwd.[28,63,94] Een belangrijk verschil is ten slotte dat terwijl niet-reproductieve screening op aandoeningen waarvoor geen behandeling of preventie bestaat als problematisch wordt gezien, reproductieve screening juist vooral op dergelijke aandoeningen is gericht. Niet-reproductieve screening op zulke aandoeningen is problematisch, omdat daarvan voor de te onderzoeken personen mogelijk vooral nadeel te verwachten valt; waar het gaat om kinderen kunnen ook hun anticiperende autonomierechten in het geding zijn.

Spanning tussen normatieve kaders in de screening van pasgeborenen

De hier kort aangeduide normatieve kaders voor reproductieve en niet-reproductieve screening (eigenlijk gaat het om subkaders van het in 8.3 genoemde algemene normatieve kader voor verantwoorde screening) konden tot nu toe zonder veel problemen naast elkaar bestaan, omdat het ging om werelden die elkaar niet raakten. Dat lijkt te gaan veranderen. Een eerste overlap is aan de orde in de al genoemde discussie over uitbreiding van de neonatale screening met aandoeningen van de vroege kinderleeftijd waarvoor geen behandeling of preventie bestaat (zie 5.3). Aangezien het belangrijkste motief voor die uitbreiding het informeren van de ouders over hun herhalingsrisico is, krijgt de traditioneel niet-reproductieve (op de gezondheid van het kind gerichte) neonatale screening er een reproductieve doelstelling bij. Daarmee ontstaat overlap tussen de bovengenoemde normatieve kaders. Terwijl de traditionele doelstelling van de neonatale screening prima te rijmen is met een zo nodig directieve opstelling jegens ouders die hun kind niet zouden willen laten screenen, gaat het bij uitbreiding van het pakket althans voor een deel om een aanbod dat ouders niet mag worden opgedrongen. Door diverse commentatoren is gewezen op het gevaar dat die verschillende boodschappen door elkaar kunnen gaan lopen.[95-97] Ouders zouden kunnen denken dat ook screening op niet-behandelbare aandoeningen iets is waar ze zich eigenlijk niet aan zouden mogen onttrekken. Omgekeerd zouden ze het besef kunnen verliezen dat althans een deel van het aanbod niet vrijblijvend is.

Spanning tussen normatieve kaders bij het in kaart brengen van personal genomes

Een tweede ontwikkeling die kan leiden tot overlap tussen de genoemde normatieve kaders is het hypothetische scenario van het in kaart brengen van *personal genomes* als routineaanbod bij het bereiken van de volwassenheid.[37] In één testprocedure zou dan zowel informatie worden verzameld over vermijdbare reproductieve risico's als informatie die voor de eigen gezondheidsvooruitzichten van belang is. Zolang het daarbij gaat om een vorm van dienstverlening aan individuen die belangrijke informatie over zichzelf willen verkrijgen (zie 8.4), hoeft van spanning tussen achterliggende normatieve kaders geen sprake te zijn. Het louter informeren van mensen over hun gezondheidsrisico's lijkt juist goed aan te sluiten bij het doel van reproductieve screening: verschaffen van zinvolle handelingsopties. De vraag is alleen of wat ieder individu wel of niet met al die informatie doet als een te respecteren keuze zal

worden beschouwd waar de samenleving zich niet mee heeft te bemoeien. Dat lijkt niet erg waarschijnlijk. Een onvermijdelijke implicatie van het ideaal van geneeskunde op maat is dat nog sterker dan nu al het geval is de nadruk komt te liggen op ieders eigen verantwoordelijkheid voor een goede gezondheid. De boodschap van de pleitbezorgers van dat ideaal is duidelijk genoeg: 'Personal choices have a profound impact on your health, and they are your responsibility'.[39]

Een realistischer invulling van het genoemde scenario is dan ook dat het in kaart brengen van *personal genomes* (mede) het karakter krijgt van een *public health* instrument. Niet alleen zal van mensen worden verwacht dat ze relevante gezondheidsinformatie over zichzelf willen verkrijgen, maar ook dat ze die kennis vervolgens zullen gebruiken om hun gezondheidsvooruitzichten waar mogelijk te verbeteren. Als dat het dominante perspectief wordt, rijst de vraag hoeveel ruimte er nog is om heel anders om te gaan met informatie die van belang is voor reproductieve keuzes, waaronder dragerschap van recessieve aandoeningen. Blijft het vanzelfsprekend dat als het daarom gaat, mensen vooral de ruimte moeten houden om een keuze te maken 'die zij zélf als goed en verstandig ervaren'?[42]

Spanning tussen normatieve kaders bij genoombrede prenatale diagnostiek en screening

Een derde ontwikkeling waarbij overlap tussen de genoemde normatieve kaders ontstaat is de mogelijke introductie van genoombrede tests in de context van prenatale diagnostiek en screening. Vanuit het perspectief van het gangbare normatieve kader rijzen al meteen lastige vragen. Hoe zit het met de haalbaarheid van een werkelijk geïnformeerde keuze door de zwangere en haar partner? Zullen genoombrede tests niet leiden tot abortusbeslissingen naar aanleiding van uitkomsten waarvan de precieze betekenis voor de gezondheid van het toekomstige kind nog volstrekt onduidelijk is? Is dat niet het tegendeel van het verschaffen van zinvolle handelingsopties? Maar een minstens zo belangrijke vraag komt vanuit dit perspectief niet eens in het vizier: is het wel aanvaardbaar om het volledige genoom van toekomstige kinderen, inclusief alle mogelijke informatie over pas later in het leven te verwachten gezondheidsproblemen, al voor de geboorte in kaart te brengen? Moet niet behalve naar het belang van de aanstaande ouders bij zinvolle reproductieve handelingsopties, ook gekeken worden naar de belangen van het toekomstige kind?

Dat het kind nog geboren moet worden, is niet relevant. De belangen van de toekomstige persoon kunnen immers al tijdens de zwangerschap (en zelfs daarvóór al) worden geschaad.[98] In andere contexten is er steeds meer aandacht voor de bescherming van die belangen. Bijvoorbeeld waar het gaat om mogelijke gezondheidsschade bij het toekomstige kind als gevolg van een ongezonde leefstijl van de zwangere.[99] Het zou niet consistent zijn dan voorbij te zien aan de inbreuk op de autonomierechten van toekomstige personen die het onvermijdelijke gevolg zal zijn van de introductie van genoombrede prenatale tests. Maar om dat probleem te zien is wel een verbreding van het perspectief nodig. Een adequate ethische analyse vereist dat over

de aanvaardbaarheid van genoombrede prenatale diagnostiek of screening ook wordt nagedacht vanuit het perspectief van het voor testen van kinderen relevante normatieve kader.

Het probleem waar het hier om gaat is als zodanig bekend uit de discussie over gerichte prenatale diagnostiek van het gen voor de ziekte van Huntington.[28,100] Als die test een ongunstige (positieve) uitkomst heeft zullen de ouders in de meeste gevallen besluiten tot afbreking van de zwangerschap. Maar als zij daar niet voor kiezen, krijgen zij een kind dat al voor de geboorte een presymptomatische test heeft ondergaan op een zeer ernstige en onbehandelbare *late onset* ziekte. Gelet op de eerder genoemde consensus dat kinderen niet op een dergelijke aandoening mogen worden getest, rijst voor hulpverleners de vraag of het aanbieden van prenatale diagnostiek wel verantwoord kan zijn als de mogelijke uitkomst is dat er een kind wordt geboren bij wie dat toch is gebeurd. Hetzelfde probleem doet zich voor bij prenatale diagnostiek van enkele andere autosomaal dominante aandoeningen, waaronder de erfelijke (vaak al op jonge leeftijd optredende) vorm van de ziekte van Alzheimer.[101] De in deze lastige situaties gekozen uitweg is dat, in afwijking van wat in de prenatale diagnostiek gebruikelijk is, als voorwaarde wordt gesteld dat aanstaande ouders alleen toegang krijgen tot het onderzoek als zij het voornemen hebben de zwangerschap bij een ongunstige uitslag af te breken.[102] Voorwaardelijke toegang tot prenatale diagnostiek betekent uiteraard niet dat zij na het ontvangen van een ongunstige uitslag kunnen worden gedwongen om de zwangerschap af te breken.

Hoewel het probleem (het verkrijgen van informatie die niet beperkt is tot ziekten die al vroeg in het leven optreden of die om al vroeg toe te passen behandeling of preventie vragen) dus niet geheel nieuw is, zijn er twee belangrijke verschillen met die eerdere discussie. In de eerste plaats gaat het bij genoombrede prenatale screening (en diagnostiek) om een ‘systemisch’ probleem dat zich in alle gevallen waarin niet tot zwangerschapsafbreking wordt besloten zal voordoen. In de tweede plaats kan de uitweg van voorwaardelijke toegang hier niet werken. Immers, als het hele genoom van de foetus in kaart is gebracht, zal uitdragen van de zwangerschap hoe dan ook een schending opleveren van de autonomierechten van de toekomstige persoon. Om die inbreuk bij toepassing van op *whole genome sequencing* gebaseerde prenatale tests zoveel mogelijk te voorkomen lijkt er maar een oplossing: het gebruik van filters bij de analyse. Het hele genoom wordt dan al wel voor de geboorte vastgelegd, maar nog niet volledig in kaart gebracht. Idealiter zouden die filters dan zo moeten zijn afgesteld dat uitsluitend informatie beschikbaar komt over ziekten die zich al vroeg in het leven openbaren of die vragen om al vroeg in het leven toe te passen behandeling of preventie.

Een vraag is nog wel in hoeverre het onderscheid tussen genoombrede prenatale diagnostiek (bijvoorbeeld na een afwijkende SEO-uitkomst) en genoombrede prenatale screening (aanbod zonder indicatie) verschil maakt voor de aanvaardbaarheid van die inbreuk op de autonomierechten van de toekomstige persoon. Dat lijkt af te hangen van de reden achter de keuze voor genoombrede diagnostiek. Gaat het er uitsluitend om de zwangere (en haar partner) zo compleet mogelijk te informeren, zodat zij een weloverwogen beslissing kan nemen over het

al dan niet uitdragen van de zwangerschap? Of gaat het ook om het gezondheidsbelang van het toekomstige kind? In dat laatste geval ontstaat een andere afweging dan wanneer dat kind zelf geen enkel belang heeft bij genoombreed diagnostisch onderzoek.

Spanning tussen normatieve kaders bij genoombrede embryoscreening

Terwijl men na prenatale tests voor de keuze kan staan om een kind wel of niet geboren te laten worden, gaat het na embryoscreening om de beslissing *dit* specifieke embryo en niet *dat* uit te laten groeien tot een kind. Dat is een ander soort keuze. Terwijl het al dan niet afbreken van de zwangerschap (binnen de ruimte van de abortuswet) terecht als een hoogstpersoonlijke beslissing wordt gezien waar noch de hulpverlener noch de samenleving zich in beginsel mee dienen te bemoeien, is dat minder evident waar het gaat om de keuze die hier aan de orde is.[103] Stel dat er meerdere embryo's zijn die een goede implantatiekans hebben. Is het dan verder moreel neutraal welke van die embryo's in de baarmoeder wordt geplaatst? Dat zou zo zijn als we verder niets van die embryo's wisten, maar dat is nu juist iets dat met de introductie van genoombrede tests kan gaan veranderen. Stel dat van die embryo's het volledige genoom in kaart gebracht is. Zou men dan niet van de ouders en de betrokken hulpverleners mogen verwachten dat ze het embryo kiezen met de beste gezondheidsvooruitzichten of de hoogste kwaliteit van leven?[104] Ook als men dat niet aan het toekomstige kind zelf verplicht is (dat kind kan immers per definitie niet met een beter genenpakket geboren zijn dan het nu eenmaal heeft), rijst de vraag of niet in ieder geval het belang van de samenleving daar om vraagt. Dat heeft dan ook gevolgen voor de vraag hoe breed het zoeklicht van de bij embryoscreening gebruikte test eigenlijk moet worden afgesteld. Een te smal zoeklicht zou betekenen dat men al bij voorbaat verzuimt gebruik te maken van de mogelijkheid om het embryo te selecteren met de beste vooruitzichten op een zo gezond en zo gelukkig mogelijk leven. En wat te denken van de rol van de arts? Als het gaat om prenatale diagnostiek of screening wordt van de betrokken hulpverleners een in principe niet-directieve houding verwacht. Maar hier is de arts medeverantwoordelijk voor de wording van het toekomstige kind.[105] Wil dat zeggen dat een directieve opstelling hier minder problematisch is? Mag de arts brede (mogelijk zelfs genoombrede) embryoscreening als vanzelfsprekend presenteren? Zou het acceptabel zijn als de samenleving zich hiermee ging bemoeien? Wat als verzekeraars als voorwaarde voor vergoeding van IVF zouden eisen dat optimaal gebruik is gemaakt van de mogelijkheid om een embryo te selecteren met een zo gunstig mogelijk risicoprofiel?[103]

Belangrijk is ook dat de keuze waar het hier om gaat niet te vermijden valt. Geen enkele zwangere, geen enkel aanstaand ouderpaar, hoeft op het aanbod van prenatale screening in te gaan. Maar wie via IVF een kind krijgt, ontkomt niet aan embryoscreening. Er moet immers hoe dan ook een embryo (soms twee) worden gekozen. Tot nu gebeurde dat op grond van vooral morfologische kwaliteitscriteria die niet verder reikten dan de kans op implantatie en zwangerschap. Zodra echter tests beschikbaar zijn die bovendien kunnen worden gebruikt voor selectie op een brede range van voor de gezondheidsvooruitzichten van het toekomstige

kind relevante genetische factoren, ontkomt men niet aan de vraag wat hier een goede keuze en dus ook niet aan de vraag wat een goed embryo is.

Hier rijzen lastige problemen die om nadere doordenking vragen. In de eerste plaats ziet het er naar uit dat het klassieke normatieve kader voor reproductieve screening in deze specifieke context onder druk komt te staan. Het ideaal van het verschaffen van autonome reproductieve keuzes lijkt minder geschikt om richting te geven aan deze nieuwe praktijk dan het idee van verantwoordelijkheid voor een goede keuze waarop wensouders en hulpverleners gezamenlijk aanspreekbaar zijn. Wat vervolgens het precieze criterium voor een goede keuze moet zijn is natuurlijk de kernvraag. Dat de samenleving die vraag vooral vanuit een *public health* perspectief beantwoord zal willen zien, is echter geen vreemde veronderstelling.

In de tweede plaats: het probleem van het testen van toekomstige kinderen en de schending die dat kan betekenen van hun anticiperende autonomierechten lijkt in deze context een nog veel grotere uitdaging dan waar het gaat om genoombrede prenatale diagnostiek en screening. Het gebruik van filters zou ook hier kunnen worden voorgesteld als een manier om uitsluitend informatie te krijgen over ziekten die al vroeg in het leven optreden of die om al vroeg in het leven toe te passen behandeling of preventie vragen. Maar staat het hele idee van het moeten kiezen van een zo goed mogelijk embryo niet al bij voorbaat haaks op het afschermen van informatie die relevant kan zijn voor de gezondheidsvooruitzichten, ook op langere termijn, van het toekomstige kind?

Gelet op de geschetste ontwikkelingen is het een belangrijk hiaat in de regelgeving dat preimplantatie genetische screening (PGS) buiten de WBO valt. Dat komt omdat het geen onderzoek bij personen betreft en er dus geen sprake is van bevolkingsonderzoek in de zin van de wet.[82] Dat hoeft geen groot probleem te zijn zolang die screening uitsluitend is gericht op chromosoomafwijkingen die van belang zijn voor de kans op implantatie en succesvolle zwangerschap, maar het wordt anders bij bredere en zeker bij genoombrede embryoscreening. Het onderzoek mag dan niet bij personen worden uitgevoerd, het feit dat het zal leiden tot het geboren worden van kinderen waarvan het volledige genoom al in kaart is gebracht, lijkt een goede reden deze screening onder de werking van de wet te brengen.[103]

8.6 Vervaging van de grens tussen zorg en onderzoek

Zoals in hoofdstuk 5 beschreven, komt het pleidooi voor verdere uitbreiding van de neonatale screening deels van onderzoekers die verwachten dat grootschalige screening van pasgeborenen op allerlei zeldzame aandoeningen een belangrijke bijdrage kan leveren aan het ophelderen van de oorzaken van die ziekten en het ontwikkelingen van behandelingen. Het belang van dergelijk onderzoek (voor de samenleving, voor kinderen die in de toekomst mogelijk van de resultaten van het onderzoek kunnen profiteren) is evident. Maar is dat een geldige reden voor het uitbreiden van de screening van pasgeborenen? Volgens de pleitbezorgers van deze benadering is dat geen vraag. Het klassieke uitgangspunt, dat screening van pasgeborenen in

het belang moet zijn van het kind zelf, zien zij als een barrière die de wetenschappelijke vooruitgang in de weg staat:

> There is hope of developing and evaluating effective therapies only with early presymptomatic identification of the disorder and the availability of sufficient numbers of presymptomatic patients with rare disorders that a registry can provide. The old dogma cannot be allowed to stand in the way of developing effective treatments for these rare genetic disorders.[52]

Zoals het citaat laat zien, lijkt het verkrijgen van een zo groot mogelijke onderzoekspopulatie het primaire doel van het pleidooi voor verbreding te zijn. Direct na de screening is de volgende stap het betrekken van kinderen met specifieke genotypes in een grootschalige onderzoeksregistratie (genetische database, biobank), met behulp waarvan onderzoek naar genotype-fenotype correlaties kan worden gedaan.

Over de voorwaarden waaronder kinderen (met het *proxy consent* van de ouders) in biobankonderzoek mogen worden betrokken, is de discussie nog gaande.[54,106,107] Waar het hier echter vooral om gaat is dat niet goed meer te zien is waar screening (gezondheidszorg) ophoudt en waar wetenschappelijk onderzoek begint.[51,108] Ook bij andere vormen van diagnostiek en screening rijst de vraag of de tendens in de richting van steeds bredere tests niet mede wordt bepaald door het belang van het verkrijgen van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Zolang het daarbij gaat om een bijkomende doelstelling die niet zelf bepalend is voor de reikwijdte van de test hoeft dat geen probleem te zijn. De bovenstaande discussie laat echter wel zien dat de doelstellingen van zorg en wetenschap gemakkelijk door elkaar kunnen lopen. Datzelfde probleem speelt trouwens bij het commerciële aanbod van *direct to consumer tests*: consumenten weten vaak niet dat hun gegevens worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.[109]

8.7 Voorspellende informatie over gedrag

Genoombrede diagnostiek en screening zal ongetwijfeld ook uitkomsten opleveren in de sfeer van gedragsgenomics. Het kan daarbij zowel gaan om gedrag dat valt binnen of raakt aan het medisch domein, zoals verslavingen, als om gedrag waarbij dat niet of althans niet evident het geval is, zoals anti-sociaal gedrag. De discussie over de mogelijke voor- en nadelen van voorspellend testen op de erfelijke aanleg voor verslavingen en anti-sociaal gedrag staat nog in de kinderschoenen.[50] Sommigen achten deze discussie niet opportuun of prematuur, vooral omdat de voorspellende waarde van de nu bekende genetische risicofactoren laag is.[39] Men dient hierbij echter te bedenken dat toekomstige combinatietests, waarbij voorspellend genetisch onderzoek wordt gekoppeld aan bijvoorbeeld psychologische tests, kunnen leiden tot risicoprofielen met een (zeer) aanzienlijke voorspellende waarde. Voorstanders benadrukken dat vroege opsporing kan leiden tot primaire preventie, waarbij een win-winsituatie ontstaat; alle betrokkenen zijn beter af, zowel de persoon met de aanleg voor het te vermijden gedrag, als diens omgeving. Van belang is echter een evenwichtige beoordeling waarin ook

de mogelijke nadelen van vroegdetectie worden meegewogen. Wat te denken van bijvoorbeeld fout-positieve testuitslagen? Kan het identificeren van personen *at high risk* niet leiden tot stigmatisering? Wat te denken van het risico van een *self-fulfilling prophecy*?
Wat hier ook van zij, de eventuele toekomstige introductie van voorspellend genetisch onderzoek naar (probleem)gedrag vergt inbedding in wetenschappelijk onderzoek, opdat de mogelijke voor- en nadelen systematisch kunnen worden bestudeerd en gewogen.[110] Gezien de belangen die op het spel staan en de risico's voor betrokkenen is grote zorgvuldigheid geboden. Bijzondere aandacht is nodig voor de belangen en (toekomstige) autonomie van de kinderen die mogelijk in dergelijk onderzoek zouden kunnen worden betrokken.
De vereiste zorgvuldigheid wordt met voeten getreden als genoombrede diagnostiek en screening als bijproduct genetische informatie over de erfelijke aanleg voor (probleem) gedrag oplevert die niet in multidisciplinair wetenschappelijk onderzoek op haar waarde, relevantie en impact is onderzocht.

9 Conclusies

Ook al is het een open vraag of alle met het ideaal van geneeskunde op maat verbonden verwachtingen uiteindelijk zullen worden ingelost, de ontwikkelingen die in dit signalement besproken worden lijken verreikende gevolgen te kunnen hebben, niet alleen voor de toekomstige ontwikkeling van de gezondheidzorg, maar ook voor individuen en voor de samenleving als geheel.

Genoombrede diagnostiek kan zinvolle informatie opleveren over onbegrepen ziektebeelden en een betere prognose en behandeling van patiënten mogelijk maken. Maar daarbij zal onvermijdelijk ook allerlei niet gezochte en voor de patiënt (en diens bloedverwanten) mogelijk belastende of zelfs schadelijke informatie aan het licht komen. De vraag rijst onder welke voorwaarden dergelijke diagnostiek verantwoord kan zijn. Het is nog onvoldoende duidelijk hoe in dit verband betekenisvolle *informed consent* mogelijk is, hoe daarbij gestalte kan worden gegeven aan het 'recht op niet-weten', en hoe op een verantwoorde manier met alle verkregen informatie kan worden omgegaan. Als het gaat om genoombrede diagnostiek bij kinderen worden die vragen nog klemmender.

Van genoombrede screening, het zonder medische aanleiding in kaart (laten) brengen van het volledige genoom, lijken op dit moment meer nadelen dan voordelen voor de betrokkenen te moeten worden verwacht. Voor een aanbod van dergelijke screening vanuit de reguliere gezondheidszorg is vooralsnog geen rechtvaardiging. Wel valt te verwachten dat als *whole genome sequencing* goedkoper wordt, er een commercieel aanbod van daarop gebaseerde genoombrede tests zal ontstaan. De vraag is wat dit moet betekenen voor de rol van de overheid. Is haar primaire taak in dit verband burgers te beschermen tegen ondeugdelijke screening, of moet ze hun vooral de vrijheid laten zelf te bepalen welke informatie zij over zichzelf willen verkrijgen?

Roept genoombrede screening van volwassenen al lastige vragen op, dat is helemaal het geval als het gaat om kinderen, bijvoorbeeld in het scenario van een genoombrede hielprik. De vraag is dan niet alleen of degenen die daartoe besluiten wel kunnen overzien welke doos van Pandora ze daarmee openen, maar ook of ze wel het recht hebben dat voor hun kinderen te doen. Een belangrijk verschil met genoombrede tests in de context van diagnostiek is dat er als het gaat om screening geen aanleiding is om zo breed te kijken. Het mogelijke nut van het zo vroeg mogelijk in het leven in kaart brengen van genetische kenmerken die relevant kun-

nen zijn voor allerlei vormen van geneeskunde op maat is op zich zelf onvoldoende rechtvaardiging. Ook als voortschrijdende kennis dat argument in de toekomst sterker maakt dan het nu is, blijft de vraag of het bedoelde voordeel wel opweegt tegen mogelijke schade als gevolg van belastende informatie of informatie die anderszins negatief kan uitpakken voor het kind in kwestie. Belangen van derden, waaronder de wens van de ouders om zoveel mogelijk over de genetische *make-up* van hun kind te weten te komen, of de belangen van wetenschappelijk onderzoek mogen in die afweging in ieder geval niet de doorslag geven.

Het in kaart brengen van het volledige genoom van toekomstige kinderen kan een onbedoeld gevolg zijn van met het oog op eventuele abortusbeslissingen aangeboden genoombrede diagnostiek en screening in de zwangerschap. De vraag is wat de mogelijke schending van de 'anticiperende autonomierechten' van het kind moet betekenen voor de aanvaardbaarheid van genoombrede prenatale tests. Maakt het een verschil of het gaat om diagnostiek of screening? De autonomie van het toekomstige kind is ook aan de orde in verband met de mogelijke verbreding van de bestaande screening van embryo's in de context van IVF. Daar gaat het om de vraag welke embryo's in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Hebben artsen (en wensouders) niet de verantwoordelijkheid om te kiezen voor het embryo met de beste gezondheidsvooruitzichten? Anderzijds: mogen ze het volledige genoom in kaart brengen van embryo's die mogelijk zullen uitgroeien tot een kind?

De vragen die de bespreking van mogelijke toepassingen van het duizend dollar genoom oproept, zijn niet allemaal nieuw, al geldt dat wel voor de schaal van de uitdagingen. Maar nog belangrijker is wat er gebeurt met de vertrouwde normatieve kaders van waaruit we gewoon zijn dergelijke vragen te thematiseren en te beantwoorden. Ze staan onder druk, gaan elkaar overlappen of door elkaar heenlopen. Ten opzichte van de in dit signalement besproken ontwikkelingen lijken ze hun ordenend vermogen en richtinggevend karakter althans voor een deel te verliezen. Hoewel sommige van de besproken ontwikkelingen vanuit het perspectief van die kaders problematisch zijn, is er ook ruimte voor de vraag of en in hoeverre herziening of herijking van die kaders nodig is, willen ze in toekomst richting kunnen blijven geven aan de toepassing van wetenschappelijke kennis in de gezondheidszorg.

Nadere reflectie op de geschetste ontwikkelingen en de normatieve implicaties daarvan door alle betrokken partijen, waaronder clinici, wetenschappers, juristen, ethici, patiëntenverenigingen en beleidsmakers is in ieder geval van groot belang. Er is om te beginnen behoefte aan richtlijnontwikkeling door de beroepsgroepen die betrokken zijn bij toepassing van genoombrede diagnostiek bij volwassenen, kinderen en foetussen. De meest actuele vraag is hoe op een verantwoorde manier kan worden omgegaan met de niet-gezochte uitkomsten van dergelijke diagnostiek. Maar gelet op de complexiteit van de materie, zowel in wetenschappelijk als in normatief opzicht, is er ook behoefte aan meer omvattende reflectie en debat.

Literatuur

1 Service RF. Gene sequencing. The race for the $1000 genome. Science 2006; 311(5767): 1544-1546.

2 Pettersson E, Lundeberg J, Ahmadian A. Generations of sequencing technologies. Genomics 2009; 93(2): 105-111.

3 Willard HF, Angrist M, Ginsburg GS. Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2005; 360(1460): 1543-1550.

4 Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Transl Res 2009; 154(6): 277-287.

5 Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. Nature 2003; 422(6934): 835-847.

6 Drmanac R, Sparks AB, Callow MJ, Halpern AL, Burns NL, Kermani BG e.a. Human genome sequencing using unchained base reads on self-assembling DNA nanoarrays. Science 2010; 327(5961): 78-81.

7 Durbin RM, Abecasis GR, Altshuler DL, Auton A, Brooks LD, Durbin RM e.a. A map of human genome variation from population-scale sequencing. Nature 2010; 467(7319): 1061-1073.

8 Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. Science 2008; 322(5903): 881-888.

9 von Bubnoff A. Next-generation sequencing: the race is on. Cell 2008; 132(5): 721-723.

10 McCarroll SA, Altshuler DM. Copy-number variation and association studies of human disease. Nat Genet 2007; 39(7 Suppl): S37-S42.

11 Lango H, Weedon MN. What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? J Intern Med 2008; 263(1): 16-27.

12 Newton J. Whole-Genome Sequencing In Children With Autism Funded By Stimulus Grant. Medical News Today . 2-10-2009. Internet: http://www.medicalnewstoday.com/articles/165898.php.

13 Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Gezondheidsraad. Trendanalyse Biotechnologie 2009. Mondiaal momentum. Bilthoven: COGEM; 2010.

14 Janssens AC. Why realistic test scenarios in translational genomics resesarch remain hypothetical. Public Health Genomics 2010; 13(3): 166-168.

15 Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle--will we get our wish? N Engl J Med 2008; 358(2): 105-107.

16 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/05.

17 Bunnik E, Janssens AC, Schermer M. How attitudes research contributes to overoptimistic expectations of personal genome testing. Am J Bioeth 2009; 9(6-7): 23-25.

18 Janssens AC, van Duijn CM. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. Hum Mol Genet 2008; 17(R2): R166-R173.

19 Sanderson SC, Wardle J, Humphries SE. Public health genomics and genetic test evaluation: the challenge of conducting behavioural research on the utility of lifestyle-genetic tests. J Nutrigenet Nutrigenomics 2008; 1(5): 224-231.

20 Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. Nat Rev Genet 2008; 9(4): 291-302.

21 Barrans JD, Allen PD, Stamatiou D, Dzau VJ, Liew CC. Global gene expression profiling of end-stage dilated cardiomyopathy using a human cardiovascular-based cDNA microarray. Am J Pathol 2002; 160(6): 2035-2043.

22 Zimmerman RS, Cox S, Lakdawala NK, Cirino A, Mancini-DiNardo D, Clark E e.a. A novel custom resequencing array for dilated cardiomyopathy. Genet Med 2010; 12(5): 268-278.

23 Hochstenbach R, van BE, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P e.a. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. Eur J Med Genet 2009; 52(4): 161-169.

24 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP e.a. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010; 86(5): 749-764.

25 Schwarzbraun T, Obenauf AC, Langmann A, Gruber-Sedlmayr U, Wagner K, Speicher MR e.a. Predictive diagnosis of the cancer prone Li-Fraumeni syndrome by accident: new challenges through whole genome array testing. J Med Genet 2009; 46(5): 341-344.

26 Netzer C, Klein C, Kohlhase J, Kubisch C. New challenges for informed consent through whole genome array testing. J Med Genet 2009; 46(7): 495-496.

27 Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. Lancet Neurol 2007; 6(7): 652-662.

28 de Wert GMWR. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. Amsterdam: Thela Thesis; 1999.

29 Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. N Engl J Med 1994; 330(22): 1611-1613.

30 European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2009; 17(6): 720-721.

31 Gezondheidsraad. Bewaartermijn patiëntengegevens. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/08.

32 Fitzpatrick JL, Hahn C, Costa T, Huggins MJ. The duty to recontact: attitudes of genetics service providers. Am J Hum Genet 1999; 64(3): 852-860.

33 Hunter AG, Sharpe N, Mullen M, Meschino WS. Ethical, legal, and practical concerns about recontacting patients to inform them of new information: the case in medical genetics. Am J Med Genet 2001; 103(4): 265-276.

34 Gezondheidsraad, Raad voor de volksgezondheid & Zorg. Opsporing verzocht? Screening in de huisartspraktijk. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG); 2005: 2005/07.

35 Gezondheidsraad. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 1994: 1994/22.

36 Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE e.a. Clinical assessment incorporating a personal genome. Lancet 2010; 375(9725): 1525-1535.

37 Almond B. Genetic profiling of newborns: ethical and social issues. Nat Rev Genet 2006; 7(1): 67-71.

38 Human Genetics Commission. Profiling the newborn: a prospective gene technology? London: Human Genetics Commission; 2005.

39 Collins FS. The language of life. DNA and the revolution in personalized medicine. New York: Harper; 2010.

40 Henneman L, Poppelaars FA, Ten Kate LP. Evaluation of cystic fibrosis carrier screening programs according to genetic screening criteria. Genet Med 2002; 4(4): 241-249.

41 De Wert G, Dondorp W. Ethical issues. In: Van Vugt JMG, Shulman L, editors. Prenatal Medicine. New York, London: Taylor & Francis; 2006: 575-604.

42 Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/19.

43 de Wert GMWR, de Wachter M.A.M. Mag ik uw genenpaspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek bij de voortplanting. Baarn: Ambo; 1990.

44 Couzin-Frankel J. Chasing a disease to the vanishing point. Science 2010; 328(5976): 298-300.

45 New York Times. Pollack A. Firm brings new test to the masses. 29-1-2001. Internet: http://www.nytimes.com/2010/01/29/business/29gene.html.

46 Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA. Carrier screening of recessive genetic disorders by next generation sequencing. poster ASHG congress 2-6 November Washington DC. 2010.

47 Department of Health. Our inheritance, our future – realising the potential of genetics in the NHS. London: Department of Health; 2003.

48 Feinberg J. The child's right to an open future. In: Aiken W, Lafollette, editors. Whose child? Children's rights, parental autonomy, and state power. New Jersey: Littlefield, Adams & Co; 1980: 124-153.

49 Robertson S, Savulescu J. Is there a case in favour of predictive genetic testing in young children? Bioethics 2001; 15(1): 26-49.

50 Nuffield council on Bioethics. Genetics and behaviour. The ethical context. London, editor. Nuffield Council on Bioethics: 2002.

51 President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening. Washington DC: President's Council on Bioethics; 2008.

52 Alexander D, van Dyck PC. A vision of the future of newborn screening. Pediatrics 2006; 117(5 Pt 2): S350-S354.

53 Green NS, Pass KA. Neonatal screening by DNA microarray: spots and chips. Nat Rev Genet 2005; 6(2): 147-151.

54 Gurwitz D, Fortier I, Lunshof JE, Knoppers BM. Research ethics. Children and population biobanks. Science 2009; 325(5942): 818-819.

55 Tarini BA, Singer D, Clark SJ, Davis MM. Parents' interest in predictive genetic testing for their children when a disease has no treatment. Pediatrics 2009; 124(3): e432-e438.

56 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/11.

57 Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA e.a. Newborn screening technology: proceed with caution. Pediatrics 2006; 117(5): 1793-1799.

58 Ross LF. Screening for conditions that do not meet the Wilson and Jungner criteria: the case of Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet A 2006; 140(8): 914-922.

59 de Wert GM. Neonatale screening: dynamiek en ethiek. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(51): 2841-2843.

60 Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. Pathology 2008; 40(2): 104-115.

61 Anon. Hielprik moet veel meer ziekten opsporen. Medisch Contact 4 januari 2007.

62 Forum Biotechnologie en genetica (FBG). Brief aan de Commissie Voorspellende Geneeskunde van de Gezondheidsraad. 10-1-2008. Internet: http://www.forumbg.nl/files/2008-127pdf_Gezondheidsraad.pdf.

63 Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/11.

64 Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van MM. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? Prenat Diagn 2010; 30(2): 93-102.

65 Ten Kate LP. Snelle prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen; beperkingen en mogelijkheden. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150(29): 1608-1612.

66 Boormans EM, Birnie E, Oepkes D, Galjaard RJ, Schuring-Blom GH, van Lith JM. Comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification and karyotyping in prenatal diagnosis. Obstet Gynecol 2010; 115(2 Pt 1): 297-303.

67 de Jong A., Dondorp WJ, de Wert GM. Prenatale chromosoomdiagnostiek: breed of smal? Ethische overwegingen bij het testaanbod. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: A1060.

68 Sahoo T, Cheung SW, Ward P, Darilek S, Patel A, del GD e.a. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using array-based comparative genomic hybridization. Genet Med 2006; 8(11): 719-727.

69 Van den Veyver IB, Beaudet AL. Comparative genomic hybridization and prenatal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18(2): 185-191.

70 South ST, Chen Z, Brothman AR. Genomic medicine in prenatal diagnosis. Clin Obstet Gynecol 2008; 51(1): 62-73.

71 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007; 110(6): 1459-1467.

72 Ogilvie CM, Yaron Y, Beaudet AL. Current controversies in prenatal diagnosis 3: For prenatal diagnosis, should we offer less or more than metaphase karyotyping? Prenat Diagn 2009; 29(1): 11-14.

73 Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. Hum Reprod Update 2009; 15(1): 139-151.

74 Benn PA, Chapman AR. Ethical challenges in providing noninvasive prenatal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22(2): 128-134.

75 Shuster E. Microarray genetic screening: a prenatal roadblock for life? Lancet 2007; 369(9560): 526-529.

76 de Jong A., Dondorp W.J., de Die-Smulders C.E., Frints S.G., de Wert G.M. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. Eur J Hum Genet 2010; 18(3): 272-277.

77 Darilek S, Ward P, Pursley A, Plunkett K, Furman P, Magoulas P e.a. Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives. Genet Med 2008; 10(1): 13-18.

78 Van den Veyver IB, Patel A, Shaw CA, Pursley AN, Kang SH, Simovich MJ e.a. Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases. Prenat Diagn 2009; 29(1): 29-39.

79 Van Zwieten M. The target of testing. Dealing with 'unexpected' findings in prenatal diagnosis. Amsterdam: Buyten & Schipperheijn; 2006.

80 de Kort S. Verkeerde routine. 20-weken echo is zoektocht naar alle mogelijke afwijkingen geworden. Medisch Contact 2008; 63(13): 562-563.

81 Harper J, Coonen E, De RM, Fiorentino F, Geraedts J, Goossens V e.a. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium Steering Committee. Hum Reprod 2010; 25(4): 821-823.

82 Gezondheidsraad. Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/01.

83 Vanneste E, Voet T, Melotte C, Debrock S, Sermon K, Staessen C e.a. What next for preimplantation genetic screening? High mitotic chromosome instability rate provides the biological basis for the low success rate. Hum Reprod 2009; 24(11): 2679-2682.

84 Hellani A, Abu-Amero K, Azouri J, El-Akoum S. Successful pregnancies after application of array-comparative genomic hybridization in PGS-aneuploidy screening. Reprod Biomed Online 2008; 17(6): 841-847.

85 Wilton J. Preimplantation genetic diagnosis: the future. In: Harper J, editor. Preimplantation genetic diagnosis. 2nd edition. Cambridge: CUP; 2009: 274-285.

86 Handyside A. Let parents decide. Nature 2010; 464(7291): 978-979.

87 Gezondheidsraad. Handelingen met geslachtscellen en embryo's. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG); 2003: 2003/08/1.

88 Robertson JA. The $1000 genome: ethical and legal issues in whole genome sequencing of individuals. Am J Bioeth 2003; 3(3): W-IF1.

89 Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altman RB e.a. Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. Lancet 2010; 375(9727): 1749-1751.

90 Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome--the future of personalised medicine? Lancet 2010; 375(9725): 1497-1498.

91 Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/10.

92 Raad voor de volksgezondheid & Zorg. Screening en de rol van de overheid. Den Haag: RVZ; 2008: 08/03.

93 Bovenberg JA. Het Antoni van Leeuwenhoek-recht: pleidooi voor een nieuw grondrecht. Handelingen Nederlandse Juristen-Vereniging 2009; 139(1): 61-96.

94 Clarke AJ. Prenatal genetic screening. Paradigms and perspectives. In: Harper PS, Clarke AJ, editors. Genetics, Society and Clinical Practice. Bios Scientific Publishers; 1997: 119-140.

95 Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG. Assessing genetic risks. Implications for health and social policy. Washington DC: National Academy Press; 1994.

96 Ross LF. Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. Kennedy Inst Ethics J 2002; 12(3): 225-244.

97 Gezondheidsraad. Screening van pasgeborenen op aangeboren stofwisselingsziekten. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG); 2003: 2003/08/2.

98 Gezondheidsraad. Zorg voor het ongeboren kind. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG); 2009: 2009/01.

99 Berghmans R, De Jong J, Widdershoven G, De Wert G. Dwangmogelijkheden te beperkt. Bescherm foetus tegen verslaafde moeder. Medisch Contact 2009; 64(2): 77-80.

100 Gezondheidsraad. Erfelijkheid : maatschappij en wetenschap : over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1989: 1989/31.

101 de Wert G.M.W.R, Tibben A. Voorspellend genetisch onderzoek naar de ziekte van

Alzheimer: ethische aspecten. In: Berghmans RLP, Ter Meulen RHJ, de Wert G.M.W.R, editors. Verdwaald bestaan. Ethiek en dementie. Assen: van Gorcum; 2003: 101-131.

102 de Wert G.M.W.R. Ethical aspects of prenatal testing and primplantation genetic diagnosis for late onset neurogenetic disease: the case of Huntington's disease. In: Evers-Kiebooms G, Zoetewij M.W., Harper P.S., editors. Prenatal Testing for Late-Onset Neurogenetic Diseases. Oxford: Bios Scientific Publishers; 2002.

103 de Wert GMWR. Het transparante embryo: ethiek en politiek van pre-implantatie genetische diagnostiek. Dies Natalis UM. Maastricht: Maastricht University; 11-1-2008.

104 Savulescu J, Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. Bioethics. 2009 Jun;23(5):274-90.

105 Pennings G, de Wert G, Shenfield F, Cohen J, Tarlatzis B, Devroey P. ESHRE Task Force on Ethics and Law 13: the welfare of the child in medically assisted reproduction. Hum Reprod 2007; 22(10): 2585-2588.

106 Holm S. Informed consent and the biobanking of material from children. Genomics and Social Policy 2005; 1: 16-26.

107 Hens K, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. Genetic research on stored tissue samples from minors: a systematic review of the ethical literature. Am J Med Genet A 2009; 149A(10): 2346-2358.

108 Wald N. Neonatal screening: old dogma or sound principle? Pediatrics 2007; 119(2): 406-407.

109 Howard HC, Knoppers BM, Borry P. Blurring lines. The research activities of direct-to-consumer genetic testing companies raise questions about consumers as research subjects. EMBO Rep 2010; 11(8): 579-582.

110 De Jong J, Berghmans R, Tibben A, De Wert G. Alcoholisme: 'Dokter, kan ik het ook krijgen?' . In: Leschot NJ, Willems DL, editors. Probleemgeoriënteerd denken in de genetica in klinisch en ethisch perspectief. Utrecht: De Tijdstroom; 2007: 335-344.

Bijlage 1

Samenstelling Beraadsgroep Gezondheidsethiek & -recht

— prof. dr. L.J. Gunning-Schepers, voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag, *voorzitter*
— prof. mr. J.K.M. Gevers, emeritus hoogleraar gezondheidsrecht, AMC, Universiteit van Amsterdam, *vicevoorzitter*
— mr. A.C. de Die, advocaat, Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn advocaten en notarissen N.V., Den Haag
— prof. mr. J.C.J. Dute, hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam
— P.G. Engels, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag, *waarnemer*
— prof. dr. R.P.T.M. Grol, hoogleraar kwaliteitsbevordering en -bewaking in de huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
— prof. dr. G.A. den Hartogh, hoogleraar ethiek, Universiteit van Amsterdam
— prof. mr. A.C. Hendriks, hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit Leiden / gezondheidsjurist Commissie Gelijke Behandeling, Utrecht
— prof. dr. ir. H. Jochemsen, algemeen directeur Prisma, Houten / bijzonder hoogleraar Reformatorische Wijsbegeerte Universiteit Wageningen
— dr. W.L.M. Kramer, kinderchirurg-kindertraumatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht
— prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen, hoogleraar epidemiologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
— prof. mr. J. Legemaate, hoogleraar gezondheidsrecht, AMC, Universiteit van Amsterdam
— dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
— prof. dr. M.A. Verkerk, hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Groningen
— prof. dr. G.M.W.R. de Wert, hoogleraar biomedische ethiek, Universiteit Maastricht
— ir. A. Wijbenga, algemeen secretaris Gezondheidsraad, Den Haag, *adviseur*
— prof. dr. D.L. Willems, hoogleraar medische ethiek, AMC, Universiteit van Amsterdam
— mr. dr. C.J. van de Klippe, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
— dr. H.W.J.M. Wijsbek, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*

Bijlage 2

CEG publicaties

Signalementen

SIGNALERING ETHIEK EN GEZONDHEID

2010:

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Ver weg en toch dichtbij? Ethische overwegingen bij zorg op afstand

2009:

Gezondheidsraad

— Wie betaalt, bepaalt? Over financiering en het ontwikkelen van medische
— Zorg voor het ongeboren kind. Ethische en juridische aspecten van foetale therapie

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Dilemma's van verpleegkundigen en verzorgenden
— Met de camera aan het ziekbed. Morele overwegingen bij gezondheidszorg op televisie

2008:

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Dilemma's op de drempel. Signaleren en ingrijpen van professionals in opvoedingssituaties
— Afscheid van de vrijblijvendheid. Beslissystemen voor orgaandonatie in ethisch perspectief

2007:

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van *evidence* in het zorgbeleid
— Financiële stimulering van orgaandonatie
— Formalisering van informele zorg. Over de rol van 'gebruikelijke
— zorg' bij toekenning van professionele zorg

Gezondheidsraad

— Overwegingen bij het beëindigen van het leven van pasgeborenen

2006:

Gezondheidsraad

— Testen van bloeddonors op variant Creutzfeldt-Jakob?

Gezondheidsraad/Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Vertrouwen in verantwoorde zorg? Effecten van en morele vragen bij het gebruik van prestatie-indicatoren

2005:

Gezondheidsraad

— Embryonale stamcellen zonder morele pijn?
— Ethische aspecten van kostenutiliteitsanalyse
— Nu met extra bacteriën! Voedingsmiddelen met gezondheidsclaims

Gezondheidsraad/Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Opsporing verzocht? Screening in de huisartspraktijk

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Zorgverlener èn opsporingsambtenaar?
— Ethiek in zorginstellingen en zorgopleidingen

2004:

Gezondheidsraad

— 'Vruchtbaarheidsverzekering': medische en niet-medische redenen
— Terminale sedatie
— Bestrijdingsmiddelen, cosmetica, verf: de bescherming van proefpersonen in blootstellingsonderzoek
— Geavanceerde thuiszorgtechnologie: morele vragen bij een ethisch ideaal

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Intermezzo
— Geavanceerde thuiszorgtechnologie: morele vragen bij een nieuwe zorgpraktijk
— Mantelzorg, kostenbeheersing en eigen verantwoordelijkheid
— Economisering van zorg en beroepsethiek

2003:

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Eisend gedrag en agressie van zorgvragers
— Drang en informele dwang in de zorg
— Culturele eigenheid en zelfbeschikking van allochtone zorgvragers
— Zelfbeschikking en eigen verantwoordelijkheid van mensen met een verstandelijke handicap

Gezondheidsraad

— Handelingen met geslachtscellen en embryo's
— Screening van pasgeborenen op aangeboren stofwisselingsziekten
— Geneesmiddelen voor kinderen
— De maakbare mens

Achtergrondstudies

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Economisering van zorg en beroepsethiek, 2004
— Ethiek in zorgopleidingen en zorginstellingen, 2005

Verkenningen

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— De vertwijfeling van de mantelmeeuw, 2004
— Over keuzevrijheid en kiesplicht, 2006

Publieksversies

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

— Argumentenwijzer voor het debat over orgaandonatie, 2008

Deze publicaties zijn te verkrijgen via info@ceg.nl en te downloaden via www.ceg.nl, www.rvz.net of www.gr.nl.