

Gezondheidsraad

Next generation sequencing in diagnostiek



Gezondheidsraad

***Next generation sequencing
in diagnostiek***



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Next generation sequencing in diagnostiek*

Uw kenmerk : -

Ons kenmerk : U-8308/VR/tvdk/192-S1

Bijlagen : 1

Datum : 4 februari 2015

Geachte minister,

Next generation sequencing (NGS) is een term die wordt gebruikt om de technologieën om het snel en relatief goedkoop in kaart brengen van de volledige genetische code van een mens aan te duiden. In 2010 publiceerde de Gezondheidsraad al een ethisch signalement over de ontwikkelingen rond het sequensen van het humane genoom, getiteld *Het duizend dollar genoom: een ethische verkenning*.

Leken ten tijde van deze verkenning de toepassingen misschien nog toekomstmuziek, nu kan geconstateerd worden dat ook in Nederland *next generation sequencing* de weg naar de gezondheidszorg heeft gevonden. NGS wordt inmiddels op alle klinisch genetische afdelingen gebruikt voor diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek. Sommigen vergelijken de betekenis van NGS voor de geneeskunde van de 21^e eeuw met de invloed die de introductie van de stethoscoop en röntgenfoto hebben gehad voor de geneeskunde van respectievelijk de 19^e en 20^e eeuw. Omdat de technische ontwikkelingen snel gaan en er daarbij vragen ontstaan over hoe om te gaan met technische aspecten (zoals kwaliteit en kosten) en ethische facetten (moet alles wat kan, hoe om te gaan met nevenbevindingen, consequenties voor individu en zijn familie) heeft de Gezondheidsraad dit onderwerp voor een signalerend advies geagendeerd op zijn werkprogramma.

De Beraadsgroep Genetica heeft het signalement *Next generation sequencing in diagnostiek*, dat ik u hierbij aanbied, opgesteld in overleg met de Commissie Bevolkingsonderzoek. Het is getoetst door de Beraadsgroep Geneeskunde.



Onderwerp : Aanbieding signalement *Next generation sequencing*
in diagnostiek

Ons kenmerk : U-8308/VR/tvdk/192-S1

Pagina : 2

Datum : 4 februari 2015

In het signalement wordt een aantal voordelen geschetst van het gebruik van NGS in diagnostiek, zoals het snel meerdere genen tegelijk kunnen onderzoeken, waar dat vroeger gen voor gen moest. Tegelijkertijd identificeert de beraadsgroep een aantal belangrijke aandachtspunten met betrekking tot kwaliteit, kennis en ethische consequenties van het gebruik van deze technologieën. De beraadsgroep adresseert hierbij de beroepsgroepen, maar ziet ook een rol voor de overheid ten aanzien van onder meer het vergroten van publiekscennis over genetica en het coördineren van de maatschappelijke discussie over de afweging van medische voordelen voor het individu tegen maatschappelijke consequenties zoals kosten en de waarde van het maken van geïnformeerde keuzes.

Ik verwacht dat dit signalement een bijdrage kan leveren aan het nadenken over het beleid en de discussie ten aanzien van deze technologieën en de consequenties ervan. Ik onderschrijf de aanbevelingen van de beraadsgroep.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool
voorzitter

Next generation sequencing **in diagnostiek**

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2015/01, Den Haag, 04 februari 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. *Next generation sequencing* in diagnostiek. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/01.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. *Next generation sequencing* in diagnosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/01.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-94-6281-034-1

Inhoud

Samenvatting 8

Executive summary 11

1 Inleiding 14

1.1 Wat is *next generation sequencing*? 14

1.2 Aanleiding: NGS is een feit 14

1.3 Werkwijze 15

2 Niveaus van sequensen in de genetische diagnostiek 16

2.1 Genenpanels 16

2.2 Whole exome sequencing 17

2.3 Whole genome sequencing 18

2.4 Chromosomale afwijkingen 18

3 Voordelen van NGS 19

3.1 Snel uitgebreide genetische diagnostiek 19

3.2 Meer onderbouwde diagnoses 20

3.3 Op termijn mogelijk andere testen voorkomen, beperken of vervangen 21

4	Aandachtspunten bij NGS	22
4.1	Meer kennis nodig over de betekenis van de genetische opmaak	22
4.2	Kwaliteit van sequencing moet beter	22
4.3	Kwaliteit van analyse en interpretatie moet beter	23
4.4	Samenstelling genenpanels niet altijd up to date	24
4.5	Dataopslag en -analyse: kosten en privacy	24
4.6	Ethische en juridische overwegingen	25
4.7	Kennis van genetica bij publiek en professionals ontoereikend	29

5	Aanbevelingen	30
5.1	Discussie wenselijkheid van toepassingen NGS	30
5.2	Investeer in verbetering kwaliteit sequencing	31
5.3	Investeer in het vergroten van kennis over de betekenis van varianten	31
5.4	Onderzoek en implementeer nieuwe vormen van consent	32
5.5	Verbeter de kennis over genetica en NGS bij professionals en publiek	32
5.6	Kies een integrale benadering via een breed samenwerkings-verband	33

	Literatuur	34
--	------------	----

	Bijlagen	39
--	----------	----

A	Beraadsgroep Genetica	40
---	-----------------------	----

B	Geraadpleegde deskundigen	42
---	---------------------------	----

Samenvatting

Wat is *next generation sequencing*?

Next generation sequencing (NGS) is een term die wordt gebruikt om de technologieën om het snel en relatief goedkoop in kaart brengen van de volledige genetische code van een mens aan te duiden. Dit signalement gaat in op de voordelen en aandachtspunten bij het gebruik van die technologieën in diagnostiek.

Er zijn verschillende niveaus van sequensen. Zo zijn er genenpanels die uit een beperkt aantal genen bestaan die geassocieerd zijn met specifieke aandoeningen, bijvoorbeeld cardiomyopathieën. Een andere mogelijkheid is het sequensen van alle voor eiwitten coderende delen van het DNA, de exonen. Dit wordt *whole exome sequencing* (WES) genoemd. WES wordt gebruikt als er een vermoeden bestaat van een genetische oorzaak van een aandoening, bijvoorbeeld ernstige verstandelijke beperking, maar men weet niet in welk gen of genen het defect zit. Ook het hele genoom met alle coderende en niet coderende delen kan worden gesequenst. Dit heet *whole genome sequencing* en wordt vooral nog voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt. Bij WES en WGS is het ook mogelijk slechts een deel van de gesequenste code te analyseren, te vergelijken met een genenpaneel. Sequensen staat dus niet per se gelijk aan analyse van sequenties.

Voordelen

Er zijn verschillende voordelen te noemen van NGS. Een groot voordeel is dat hiermee snel uitgebreide genetische diagnostiek te doen is. Waar voorheen genen één voor één gesequencet moesten worden, kan dat nu met vele genen tegelijk. Dit levert tijdswinst op bij het stellen of uitsluiten van een diagnose en daarmee voor het inzetten van een behandeling. Ook zijn er meer mogelijkheden om te onderzoeken of er een genetische oorzaak is voor een aandoening waarvan niet duidelijk is wat het precies is.

Een ander voordeel is dat met NGS technieken richting en snelheid gegeven kan worden aan behandeling. Zo wordt in de oncologie al veel gebruik gemaakt van NGS om de eigenschappen van tumoren in kaart te brengen, waarop de behandeling dan specifiek is aan te passen.

Voor de langere termijn wordt verwacht dat NGS andere testen kan voorkomen, beperken of vervangen. Zo zou uitgebreid laboratoriumonderzoek, beeldvormend of pathologisch onderzoek minder of niet meer nodig hoeven zijn wanneer meer kennis beschikbaar is over verschillende typen biomarkers en de betekenis van genetische varianten. Steeds vaker wordt ook gesproken over de mogelijkheden van NGS voor screening, zoals brede prenatale of neonatale screening. Hier zitten echter vergaande epidemiologische, technische, kwaliteits- en ethische aspecten aan die goed moeten worden onderzocht voordat tot invoering kan worden overgegaan.

Aandachtspunten

Er is ook een aantal aandachtspunten bij NGS aan te wijzen, zoals bij elke nieuwe medische technologie. Een ervan is dat meer kennis nodig is over de betekenis van genetische variaties. Een ander belangrijk aandachtspunt is de kwaliteit van sequencing. Afhankelijk van de 'diepte' (hoe vaak een stukje DNA gesequencet wordt) en de exacte techniek zijn er verschillen in nauwkeurigheid. De beroepsgroepen hebben hierover kwaliteitsafspraken gemaakt, maar aandacht hiervoor blijft belangrijk. De kwaliteit van interpretatie van de bepaalde sequenties is zo mogelijk een nog belangrijker aandachtspunt. Hiertoe wordt gewerkt met in ontwikkeling zijnde databases die niet altijd helemaal up to date zijn, waardoor soms verouderde en incorrecte gegevens worden gebruikt. En veel is ook gewoon nog niet bekend. *Datasharing* is belangrijk om de kennis te vergroten. In verband hiermee is ook de soms wisselende samenstelling van genenpanels per centrum te noemen. Er is al meer aandacht in de beroepsgroepen voor afstemming hiervan.

Aan dataopslag en -verwerking zitten twee aandachtspunten. Het ene is de capaciteit die nodig is voor opslag en verwerking. Nu is dit nog een factor die veel kosten met zich meebrengt, maar de verwachting is dat met de voortschrijdende ICT techniek dit probleem op termijn vanzelf wordt opgelost. Een ander aspect is de privacy; wie mag welke data opslaan en hoe lang en wie mag de data inzien?

In verband met privacy worden ook het omgaan met nevenbevindingen genoemd, evenals informatievoorziening aan patiënten en deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek. Wat moet/kan wel en niet worden gerapporteerd en door wie en wanneer? De vervangende grenzen tussen diagnostiek en research (wanneer steeds meer WGS wordt gebruikt) en die tussen diagnostiek en screening (wanneer bij genetische diagnostiek standaard op een aantal genen getest zou worden) maken deze afwegingen niet eenvoudiger. Het verbeteren van de kennis over genetica bij medische professionals en het algemeen publiek is hierbij een belangrijk aandachtspunt. Ziekte is niet uitsluitend genetisch bepaald, maar is een samenspel van genetische en omgevingsfactoren. Het is daarom belangrijk ervoor te waken zich rijk te rekenen met genetische kennis.

Aanbevelingen

De Beraadsgroep Genetica constateert dat NGS al gemeengoed is op de Nederlandse klinisch genetische afdelingen en laboratoria in de UMC's. Zij beveelt aan te investeren in verbetering van de kwaliteit van sequencing en interpretatie en vergroten van de kennis over genetische variatie en het verbeteren van kennis over genetica en NGS bij medische professionals. Hierin spelen de beroepsgroepen een belangrijke rol. Verder beveelt zij aan onderzoek naar en implementatie van nieuwe consentvormen te stimuleren. Het vergroten van publiek kennis is eveneens van belang. Het Erfocentrum kan hierin een belangrijke rol spelen. Tot slot kan de overheid een rol spelen in het coördineren van de discussie over onder meer de wenselijkheid en afbakening van verdere toepassing van NGS technieken in diagnostiek en bevolkingsonderzoek.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Next generation sequencing in diagnosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/01.

What is next-generation sequencing?

The term “next generation sequencing” (NGS) covers a range of techniques that are designed to map a person’s entire genetic code quickly and relatively cheaply. This horizon-scanning report explores the benefits and issues associated with the use of these techniques in diagnosis.

There are various levels of sequencing. One level is represented by gene panels consisting of a limited number of genes associated with specific disorders, such as cardiomyopathies. At another level, all of the protein-coding sections of the DNA (the exons) are sequenced. This is referred to as whole exome sequencing (WES). WES is used in cases where a disorder (such as severe intellectual disability) is suspected of having a genetic cause, but where the defect involved has not yet been traced to a specific gene (or genes). Alternatively, the entire genome – including all coding and non-coding sections – can be sequenced. This is referred to as “whole genome sequencing” (WGS) and is still primarily used for scientific research. Both WES and WGS can be used to analyse just a part of the sequenced code, similar to a gene panel. Accordingly, sequencing and the analysis of sequences are not necessarily the same thing.

Advantages

NGS offers a range of advantages. One major advantage is that NGS makes it possible to perform a rapid, comprehensive genetic diagnosis. Whereas, in the past, genes could only be sequenced one at a time, it is now possible to sequence a large number of genes simultaneously. This saves time when it comes to making (or ruling out) a diagnosis and instigating a course of treatment. In addition, there are other ways of determining whether a disorder has a genetic cause, even when the exact nature of the disorder in question is not entirely clear.

Another advantage of NGS techniques is that they can enhance the direction and speed of treatment. In the area of oncology, for instance, NGS is already being widely used to identify the properties of tumours. Treatment can then be specifically tailored to the type of tumour involved.

Over the longer term, the use of NGS is expected to prevent, limit, or replace other tests. For instance, once the different types of biomarkers and the significance of genetic variants are better understood, there will be less need (if any) for extensive laboratory testing, for imaging examinations, or for pathological examinations. The potential of NGS for screening, such as broad prenatal or neonatal screening, is increasingly being discussed. However, this involves far-reaching epidemio-logical, technical, quality and ethical aspects that need to be investigated properly before such screening can be implemented.

Points of special interest

As with any new medical technique, there are a number of issues with regard to NGS. One is that a better understanding of the significance of genetic variations is needed. Another major issue is the quality of sequencing. The level of accuracy obtained depends on the “depth” (how often a section of DNA is sequenced) and on the exact technique used. While the professional groups involved have reached quality agreements in this regard, it is important not to lose sight of this issue. The quality of the interpretation of mapped sequences is, if possible, an even more important concern. To this end, use is being made of emerging databases that are not always entirely up to date, which occasionally means that outdated and incorrect information is used. There are also many gaps in our knowledge. Data sharing is an important means of expanding knowledge. Another issue in this context is that the composition of gene panels occasionally

varies from one centre to another. Professional groups are increasingly calling for greater harmonisation in this area.

There are two issues with regard to the processing and storage of data. One involves the capacity required for processing and storage. Although this is currently very expensive, advances in IT technology are expected to resolve this issue in time. Another aspect is privacy. Who is authorised to save what data, and for how long can they retain it? And who is authorised to access these data?

Other privacy-related issues involve dealing with incidental findings, and the provision of information to patients and participants in scientific studies. What should/shouldn't/can/can not be reported? By whom, and when? The blurring boundaries between diagnosis and research (when increasing use is made of WGS) and between diagnosis and screening (when tests for a number of genes become a standard part of genetic diagnosis) will not make these decisions any easier. In this connection, it is important that medical professionals and the general public develop a better understanding of genetics. Disease is not determined by genes alone, but results instead from an interplay of genetic and environmental factors. Accordingly, it is important to be wary of placing too much reliance on genetic knowledge.

Recommendations

The Standing Committee on Genetics concludes that NGS is already in common use in Dutch clinical genetics departments and in university medical centre laboratories. It recommends that efforts be made to improve the quality of sequencing and interpretation, and to enhance our understanding of genetic variation. Similarly, medical professionals' knowledge of genetics and NGS also needs to be improved. Professional groups have an important part to play in this regard. The Standing Committee also recommends that incentives be provided to encourage the study and implementation of new consent forms. Increasing the level of knowledge among the general public is also important. The Erfocentrum (the Dutch knowledge and information centre for genetics) can play an important part here. Finally, the government can get involved by coordinating the debates surrounding issues such as the advisability of expanding the further use and scope of NGS techniques in diagnosis and screening.

Inleiding

1.1 Wat is *next generation sequencing*?

Sequencing is het bepalen van de volgorde van de letters* van het DNA, die de genetische code vormen. De techniek van Sanger uit 1977, waarbij de basen één voor één werden afgelezen was lange tijd de meest gebruikte methode. Dit wordt de *first generation sequencing* genoemd.^{1,2} Sinds die tijd is grote technische vooruitgang geboekt, waardoor het nu mogelijk is binnen afzienbare tijd lange DNA sequenties te bepalen tegen steeds lagere kosten: *next generation sequencing* (NGS).³⁻⁶ In de discussies over NGS gaat het met name over de interpretatie en het gebruik van de gegevens die deze technieken opleveren.

1.2 Aanleiding: NGS is een feit

Een van de taken van de Gezondheidsraad is het signaleren van relevante ontwikkelingen voor de gezondheidszorg en deze onder de aandacht brengen van zijn opdrachtgevers. In een gezamenlijke vergadering van de Commissie Bevolkingsonderzoek en de Beraadsgroep Genetica werden de ontwikkelingen rond NGS en hun belang voor de Nederlandse gezondheidszorg aan de orde gesteld. In 2010 publiceerde de Gezondheidsraad al een ethisch signalement over de ont-

* De genetische code wordt bepaald door vier basen in het DNA, die worden aangeduid met de letters A, T, G en C. Deze letters zijn afkortingen van de namen adenine, thymine, guanine en cytosine.

wikkelingen rond het sequensen van het humane genoom, getiteld ‘Het duizend dollar genoom: een ethische verkenning’.⁷

Leken ten tijde van de voornoemde verkenning de toepassingen misschien nog toekomstmuziek, in de vergadering werd geconstateerd dat ook in Nederland *next generation sequencing* de weg naar de gezondheidszorg heeft gevonden en dat het reeds op alle klinisch genetische afdelingen gebruikt wordt voor diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek. Omdat de technische ontwikkelingen heel snel gaan en er daarbij vragen ontstaan over hoe om te gaan met technische (zoals kwaliteit en kosten) en ethische aspecten (moet alles wat kan, hoe om te gaan met nevenbevindingen, consequenties voor individu en zijn familie) heeft de Gezondheidsraad dit onderwerp geagendeerd op zijn werkprogramma.

1.3 Werkwijze

De Beraadsgroep Genetica (Bijlage A) wil in dit agenderend signalement de belangrijkste ontwikkelingen, beloften van en aandachtspunten bij de toepassing van *next generation sequencing* over het voetlicht brengen en de minister aanbevelingen aanreiken hoe met de ontwikkelingen om te gaan. De Beraadsgroep heeft zich daarbij beperkt tot de toepassing in genetische diagnostiek. Omdat de grenzen tussen diagnostiek, screening en wetenschappelijk onderzoek niet altijd scherp zijn en nog minder scherp lijken te worden – hetgeen overigens niet alleen geldt voor genetica – kan de Beraadsgroep niet anders dan af en toe ook refereren aan screening en wetenschappelijk onderzoek in de genetische context.

Voor dit signalement is gebruikgemaakt van internationale wetenschappelijke en grijze literatuur en zijn gesprekken gevoerd met verschillende deskundigen (Bijlage B). Een conceptversie van dit signalement is op 19 mei 2014 met deze deskundigen besproken tijdens een vergadering van de Beraadsgroep Genetica. Het signalement is getoetst in de Beraadsgroep Geneeskunde en afgestemd met de Commissie Bevolkingsonderzoek.

Niveaus van sequensen in de genetische diagnostiek

NGS-technieken kunnen op verschillende manieren worden gebruikt in de diagnostiek van genetisch bepaalde aandoeningen, zoals voor het opsporen van chromosomale afwijkingen, voor het sequensen van geselecteerde genenpanels, voor *whole exome sequencing* (WES) en voor *whole genome sequencing* (WGS). NGS wordt ook gebruikt voor het in kaart brengen van het genoom van bijvoorbeeld landbouwgewassen, dieren, insecten en micro-organismen (virussen, bacteriën). In dit signalement wordt met name op humane genetische diagnostiek ingegaan.

2.1 Genenpanels

Bij de toepassing van NGS met genenpanels worden de DNA-volgordes van meerdere genen bepaald, die een belangrijke rol spelen bij een bepaalde (groep van) aandoening(en). Deze panels kunnen tientallen genen bevatten, die samenhangen met een groep verwante ziekten. Een bekend voorbeeld vormen cardiogeneticapanelen voor cardiomyopathieën.⁸ Er vindt bij deze aanpak eerst een fysieke selectie plaats (de zogenoemde verrijking) van genen aan de ‘abtafel’. Vervolgens worden deze genen bekeken op variaties die de ziekte zouden kunnen verklaren. De rol van mutaties in deze genen met betrekking tot de ziekte is in principe bekend. Daarnaast kunnen genenpanels met bio-informatica uit de gegevens van *whole exome sequencing* (WES, zie 2.2) worden ‘gehaald’. In dit geval

wordt de geneselectie dus niet fysiek aan de labtafel gemaakt maar met de computer.⁹⁻¹²

Hoewel, zoals aangegeven, van in genenpanels opgenomen genen bekend is wat de betekenis van variaties in de sequenties is, kunnen in principe ook zogenoemde *variants of unknown significance** gevonden worden. Bij deze varianten is het niet meteen duidelijk of zij ziekte veroorzaken.

Met genenpanels wordt gericht gezocht op geleide van een duidelijke klinische vraag, met een sterk vermoeden over welke genen aangedaan zijn. In die zin is het gebruik van genenpanels in principe niet anders dan de ‘klassieke’ genetische diagnostiek waar gen voor gen werd gesequencet, alleen kunnen alle relevante genen nu in één keer worden onderzocht. Daarmee kan er veel sneller een genetische diagnose gesteld worden en kan ook behandeling of preventie eerder worden ingezet.

2.2 Whole exome sequencing

Wanneer er bij een patiënt sprake is van een syndroom waarvoor een genetische oorzaak wordt vermoed, maar niet meteen duidelijk is welke genen een rol zouden kunnen spelen, kan gekozen worden voor *whole exome sequencing* (WES) als diagnostisch gereedschap. Bij WES wordt het volledige coderende deel** van het humane DNA fysiek gesequencet, dat wil zeggen alle voor eiwitten coderende informatie van alle genen.

Een voorbeeld van een groep aandoeningen waarvoor die benadering is gebruikt, is onverklaarde, ernstige verstandelijke beperking.⁹⁻¹¹ Na het sequensen wordt gefilterd op genen waarvan bekend is dat ze betrokken kunnen zijn bij verstandelijke beperking (een genenpanel). Het exoom van de kinderen waarbij deze bekende kandidaatgenen aldus worden uitgesloten, kan vervolgens worden bekeken op genetische variaties in andere genen en deze exomen kunnen met elkaar vergeleken worden. *Whole exome sequencing* bevindt zich aldus op het grensvlak van diagnostiek, screening en wetenschappelijk onderzoek en wordt nu al door alle klinisch genetische laboratoria toegepast.

* Variants of unknown significance oftewel variaties van onbekende betekenis zijn nieuwe variaties die gevonden worden in de DNA volgorde van een met ziekte geassocieerd gen waarvan nog niet bekend is of en in welke mate ze ook de ziekte veroorzaken of niet.

** Volgens het centrale dogma van de moleculaire biologie codeert DNA voor de productie van RNA, dat weer vertaald wordt in eiwitten. Het menselijk DNA bevat genen die coderen voor eiwitten. Dat wordt het exoom genoemd en omvat ongeveer 1 procent van het menselijk DNA. Daarnaast bevat het DNA ook delen die niet coderen voor eiwitten. Dit niet-coderende DNA (99 procent van ons DNA) speelt onder andere een rol bij de regulering van de expressie van genen.

2.3 Whole genome sequencing

Bij *whole genome sequencing* (WGS) wordt het hele genoom gesequencet zonder dat een bepaald gebied fysiek wordt verrijkt; de basevolgorde van alle genen alsmede de niet coderende delen van het genoom wordt bepaald. Dit wordt nog maar spaarzaam toegepast voor diagnostische doeleinden en betreft voornamelijk vooral wetenschappelijk onderzoek.^{13,14} Met name de mutaties die buiten de coderende informatie van de genen liggen, vereisen nader onderzoek om ze te kunnen duiden.

Wetenschappers verwachten dat het op termijn efficiënter en goedkoper zal zijn van een patiënt het hele genoom te sequensen en daarna te filteren op de voor de patiënt op dat moment relevante genen, dan slechts een genenpanel of het exoom te sequensen. De techniek ontwikkelt zich in de richting van een generieke genoomtest waarbij de selectie en het lezen van genen gedaan wordt achter het computerscherm.

2.4 Chromosomale afwijkingen

Tot slot nog een toepassing van NGS die meer op het terrein van screening ligt dan van diagnostiek. In april 2014 is in Nederland een studie van start gegaan, waarin de toepassing van non-invasief prenataal testen (NIPT) wordt onderzocht. Bij NIPT worden in het bloed van de aanstaande moeder DNA-fragmenten van het kind opgespoord, waarna met NGS-technieken wordt gekeken naar aneuploidie (een afwijkend aantal chromosomen), zoals het aantal chromosomen 13, 18 en 21. Deze techniek is veel gevoeliger en geeft minder fout positieve uitslagen dan de combinatietest (bloedonderzoek en nekplooiemeting) die tot dusver de eerste stap is in prenatale screening. Een afwijkende uitslag moet – indien de ouders zekerheid willen – ook bij NIPT bevestigd worden in cellen van het kind die bij voorkeur met vruchtwaterpunctie worden verkregen. Vanwege de grote gevoeligheid van NIPT is dit echter veel minder vaak nodig dan met de combinatietest. Voor meer informatie over dit onderzoek zij verwezen naar de adviezen van de Gezondheidsraad hierover.^{15,16}

Voordelen van NGS

De toepassing van *next generation sequencing* in diagnostiek heeft een aantal evidente voordelen en een aantal verwachte voordelen waarvan op de lange(re) termijn moet blijken hoe ze uitpakken. In dit hoofdstuk worden deze voordelen op een rij gezet.

3.1 Snel uitgebreide genetische diagnostiek

Een nu al zichtbaar groot voordeel van het gebruik van NGS-technieken in de genetische diagnostiek is dat nu in één keer veel genen tegelijk gesequencet kunnen worden, in plaats van dat dit één voor één moet gebeuren.* Dit levert belangrijke tijdswinst op bij het stellen van een diagnose of het uitsluiten ervan. Voor de patiënt betekent dit sneller duidelijkheid over wat er aan de hand is en over de mogelijke behandelingen, preventieve opties en/of reproductieve handelingsopties. Dit zorgt ervoor dat patiënten en hun ouders en naasten meer regie krijgen over de zorgverlening. Dit alles bevordert eveneens de doelmatigheid van genetische diagnostiek. Dit voordeel geldt vooral voor het gebruik van genenpanels, omdat daar gericht met een set genen wordt gewerkt waarvan bekend is wat de betekenis van de eventueel gevonden variaties is. Hierbij is er dus een verwaar-

* SNP arrays (SNP=single nucleotide polymorphism) kunnen ook naar vele genen tegelijk kijken, maar deze techniek beperkt zich tot het opsporen van verschillen in één nucleotide of letter in de sequentie, terwijl sequencing het hele gen in beeld brengt.

loosbaar risico op nevenbevindingen*. Wanneer WES of WGS worden gebruikt is de kans op nevenbevindingen groter met daarbij het risico op meer of aanvullende vragen over wat er met de patiënt aan de hand is.

3.2 Meer onderbouwde diagnoses

Bij het vermoeden van een genetische oorzaak van een aandoening, waarvan niet meteen duidelijk is om welke genen het zou kunnen gaan, kan met NGS het hele exoom of genoom gesequenced worden. Een ziektebeeld dat klinisch reeds vermoed wordt, kan zo moleculair bevestigd worden. Bij sommige ziektebeelden kan aan de hand van de aard van de veranderingen in het gen ook iets gezegd worden over complicaties en vooruitzichten, maar op dit moment is dit slechts in een kleine minderheid mogelijk.

Als een ziektebeeld niet herkend wordt kunnen bevindingen uit het sequensen van het exoom of genoom het toch mogelijk maken om een diagnose te stellen. Het moet dan wel mogelijk zijn om te bewijzen dat de gevonden genetische afwijking ook inderdaad de aandoening bij de patiënt veroorzaakt. Als deze link gelegd kan worden, kunnen zo meer diagnoses gesteld worden.

Wanneer het gaat om nieuwe bevindingen, dat wil zeggen veranderingen in genen waarvan we nog niet weten wat de gevolgen zijn, is voor het bewijzen van pathogeniciteit vaak aanvullend wetenschappelijk onderzoek nodig.

3.2.1 *Richting en snelheid geven aan behandeling – personalised medicine*

Op dit moment worden al sequencingtechnieken gebruikt in de oncologie om de genetische opmaak van tumorweefsel te bepalen, waar vervolgens de behandeling op afgestemd kan worden.¹⁷ Op termijn zullen naar verwachting met de toenemende kennis de mogelijkheden voor een dergelijke op specifieke tumoren afgestemde behandelingen eveneens toenemen. Bovendien zal het effect van behandeling bij de individuele patiënt ook gevolgd kunnen worden. Hierdoor zal sneller omgeschakeld kunnen worden wanneer een bepaalde behandeling niet meer werkzaam is.

* Nevenbevindingen zijn uitkomsten die mogelijk een sterk verhoogd risico geven op een al dan niet behandelbare of te voorkomen aandoening, maar waar de diagnostiek niet op was gericht en die dus buiten de oorspronkelijke klinische vraag liggen. Zie ook 4.6.2

In de farmacogenetica in bredere zin wordt onderzocht of er met genenpanels gewerkt kan worden (op dit moment worden vooral SNP arrays gebruikt). Er zijn op Europees niveau diverse initiatieven gaande op dit vlak.^{*,18,19}

3.3 Op termijn mogelijk andere testen voorkomen, beperken of vervangen

Een mogelijk voordeel van WES en WGS op langere termijn (> 5 jaar), is dat zij andere tests (deels) zouden kunnen vervangen. Er wordt met WES en WGS immers generiek getest. Hierbij moet wel onderscheid gemaakt worden tussen diagnostiek voor de individuele patiënt en eventueel directe familieleden enerzijds en screening op populatieniveau anderzijds. Ook zal het bepalen van het fenotype nog steeds wel nodig blijven.²⁰

In het geval van individuele diagnostiek zal NGS naar verwachting uitgebreid laboratorium-, beeldvormend of pathologisch onderzoek voorkomen, beperken of vervangen, wanneer er meer kennis beschikbaar is over genetische en biochemische biomarkers en de betekenis van genetische varianten.

Over de toepassing van NGS-technieken voor screeningsdoeleinden wordt ook steeds vaker gesproken. Een voorbeeld dat in deze discussie vaak wordt aangehaald is WGS van foetaal DNA in het bloed van zwangere vrouwen (non-invasieve prenatale test – NIPT). Er wordt op dit moment in Nederland onderzoek gedaan naar de plaats van deze test binnen de ‘klassieke’ prenatale screening met combinatietest en vruchtwaterpunctie of vlokkentest.^{15,21-23}

Een ander voorbeeld dat in vergezichten vaak genoemd wordt is de neonatale screening. In plaats van de massaspectroscopische bepaling van bepaalde stofwisselingsproducten, die nu onderdeel uitmaakt van de hielprikscreening van pasgeborenen, zou in theorie een genenpanel of – op langere termijn – het hele genoom van de pasgeborene gesequencet kunnen worden, zo is de gedachte.

Aan het breed inzetten van WGS voor screening zitten echter ook vergaande kwaliteits- en ethische aspecten, die goed moeten worden onderzocht voordat het ingevoerd wordt. Ook de kosten ten opzichte van bestaande screening zullen onder de loep genomen moeten worden. Eerste toepassingen zijn denkbaar voor ernstig zieke pasgeborenen met een onbegrepen ziektebeeld, en voor bekende behandelbare aandoeningen.

* Persoonlijke communicatie prof. dr. R. van Schaik, Erasmus MC.

Aandachtspunten bij NGS

Naast de belangrijke voordelen van NGS zijn er zeker ook punten van aandacht, zoals bij elke nieuwe medische technologie. In dit hoofdstuk wordt hierop ingegaan.

4.1 Meer kennis nodig over de betekenis van de genetische opmaak

NGS-technieken stellen wetenschappers in staat om in veel kortere tijd dan voorheen te leren over de betekenis van genetische variaties in ziekte en gezondheid. Belangrijk aandachtspunt is dat de mogelijkheden van genetische kennis niet overschat moeten worden.²⁴⁻²⁶ Genetische kennis alleen is immers niet genoeg; de relatie met hoe genetische aanleg (genotype) wordt vertaald naar eigenschappen van het individu (het fenotype) is minstens zo belangrijk. Daarnaast is ziekte in algemene zin slechts voor een heel klein deel strikt genetisch bepaald; bij de meeste aandoeningen is sprake van een samenspel van genetische en omgevingsfactoren.

4.2 Kwaliteit van sequencing moet beter

De deskundigen die hebben bijgedragen aan dit signalement noemen de kwaliteit van sequencing als punt van aandacht en daaraan gekoppeld de prijs. In de verschillende laboratoria zijn verschillende platforms in gebruik en worden de data op verschillende manieren verwerkt, wat het tot stand komen van eenduidige

kwaliteit van de diagnostiek belemmert.²⁷ De betrokken beroepsgroepen hebben daarom het initiatief genomen om kwaliteitsafspraken te maken. Zo is onlangs door de beroepsgroep van laboratoriumspecialisten, verenigd in de VKGL (Vereniging van Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek), een richtlijn opgesteld met betrekking tot de toepassing van NGS in de diagnostiek.²⁸

Het is belangrijk om commerciële aanbieders van sequencing voor onderzoek of klinische toepassingen die zich op de markt bewegen in de gaten te houden, omdat niet duidelijk is hoe de kwaliteit van de sequencing en met name de analyse en interpretatie wordt bewaakt.^{29,30} Een ‘diepere’ sequencing (dat wil zeggen dat hetzelfde stuk vaker en nauwkeuriger wordt gesequencet) is kwalitatief beter, maar wel duurder. Hoewel de kosten voor sequencing nog verder zullen dalen, is het van belang de financiële consequenties van NGS voor diagnostiek wel in het oog te houden.

4.3 Kwaliteit van analyse en interpretatie moet beter

De kwaliteit van analyse en interpretatie van de sequenties is een ander belangrijk aandachtspunt. Er wordt momenteel gewerkt met databases die nog in ontwikkeling zijn, waardoor soms verouderde en incorrecte gegevens worden gebruikt. Dit hindert de correcte analyse en interpretatie van sequenties. In een zich snel ontwikkelend veld heeft het verzamelen van klinische informatie over genetische variaties en het delen van die informatie (de zogenoemde *datasharing*) hoge prioriteit en die wordt er inmiddels ook aan gegeven. *Datasharing* is van zeer groot belang om de duiding van genoomvariaties te verbeteren en daarmee de kwaliteit van de klinisch genetische zorg te vergroten.

Daarnaast wordt er steeds breder gesequencet (van genenpanels naar WES en WGS), waardoor de mogelijkheid ontstaat om de verkregen data ook steeds breder te analyseren en te interpreteren. In dat geval zouden ook meer genetische variaties gevonden kunnen worden. Maar niet van alle gevonden variaties is de betekenis duidelijk, hetgeen de vraag of de gevonden genetische variatie de oorzaak van de klachten van de patiënt is, niet eenvoudiger te beantwoorden maakt.³¹ Ook vervaagt hiermee mogelijk de grens tussen diagnostiek en screening, met bijbehorende epidemiologische en ethische implicaties (zie ook 4.6.1).

Het interpreteren van sequenties van en voor de individuele patiënt ontwikkelt zich tot een multidisciplinaire taak, waarbij naast de laboratoriumspecialist en de klinisch geneticus onder meer ook de behandelend medisch specialist steeds vaker betrokken zal en moet worden.

4.4 Samenstelling genenpanels niet altijd up to date

Een ander aandachtspunt is de samenstelling van genenpanels. Er zijn verschillen van inzicht over welke genen relevant zijn om te testen en over de frequentie waarmee genenpanels moeten worden bijgewerkt op basis van de laatste stand van wetenschap. De technologie en kennis ontwikkelen zich snel, waardoor panels snel kunnen verouderen. Een voorbeeld is congenitale blindheid. Jaarlijks worden meerdere nieuwe genen ontdekt die hiermee verband houden, maar deze genen zijn nog lang niet allemaal opgenomen in genenpanels. In de beroepsgroep van laboratoriumspecialisten worden momenteel met hulp van de eerder genoemde richtlijn afspraken gemaakt over samenstelling van basispakketten in samenspraak met de beroepsgroepen van behandelend specialisten en klinisch genetici.²⁸ Deze afspraken zullen vervolgens geïmplementeerd en geëvalueerd moeten worden, dus aandacht blijft nodig.

Daarnaast geven de geraadpleegde deskundigen aan dat de databases met genvarianten en hun pathogeniciteit niet altijd up to date zijn, zoals hierboven ook aangegeven, waardoor de gevolgen van het hebben van een bepaalde genvariant voor de patiënt over- of onderschat kunnen worden. Een complicerende factor hierbij is dat de verschillende databases die er wereldwijd bestaan verschillend van opbouw en inhoud zijn, alhoewel zij steeds meer geharmoniseerd worden.³² De beroepsgroep heeft eerder al *datasharing* tussen de genomdiagnostiek laboratoria bewerkstelligd voor *copy number variaties** en is bezig dit ook te doen voor de variaties die gevonden worden door de toepassing van NGS. Dit is niet alleen van belang voor de samenstelling van genenpanels die rechtstreeks gesequenced worden, maar ook voor het filteren van ‘genenpanels’ achteraf bij WES en WGS; ook daarbij moeten de juiste sequenties, variaties en betekenis van genen bekend zijn.

Ten aanzien van panels die gebruikt worden in de oncologie voor het typeren van tumoren is de beperkte mate van wetenschappelijk bewijs met betrekking tot de voorspellende waarde van deze panels nog een probleem.³³

4.5 Dataopslag en -analyse: kosten en privacy

In de discussie over NGS komt vaak het punt van dataopslag en -analyse naar voren. Twee aspecten worden in dit verband genoemd: kosten en privacy.

* *Copy number variaties* zijn grotere veranderingen in het DNA waarbij delen van het genoom niet “gewoon” in twee kopieën aanwezig zijn, maar ontbreken of vaker aanwezig zijn.

Op dit moment vormen dataopslag en -verwerking een belangrijke kostenpost vanwege de grote geheugen- en reken capaciteit die ervoor nodig is. Omdat wetenschappelijk onderzoek gebaat is bij langdurig behoud van data, en omdat het verkrijgen van genomische informatie relatief duur is (de prijs bestaat uit de kosten van sequensen en van verwerking), bestaat de neiging data langer te willen opslaan. Sommige deskundigen verwachten echter dat de kosten van dataverwerking en -opslag op afzienbare termijn geen probleem meer zullen zijn, omdat ook de ontwikkelingen in de ICT zeer snel gaan. Bovendien neemt de behoefte aan opslag mogelijk af als de prijs van genomische informatie daalt, omdat dan voor de individuele patiëntenzorg geldt dat er zo nodig opnieuw gesequenced kan worden.

Een aspect van dataverwerking en -opslag dat door sommige deskundigen als een blijvend probleem wordt beschouwd is het privacyaspect; wie mag de data hoe lang opslaan en beheren, wie mag de data inzien en wie houdt toezicht? De patiënt zelf? Of een aparte instantie? Als voorbeeld van geslaagde digitalisering van gezondheidszorg en maatschappelijke dienstverlening wordt Estland genoemd, dat een voortrekkersrol op dit gebied vervult.³⁴ Zo wordt er onder andere gewerkt met elektronische patiënten- en leerlingendossiers. Burgers hebben de mogelijkheid in te zien wie welke gegevens heeft bekeken en kunnen hier ook bezwaar tegen te maken mocht dit onrechtmatig zijn gedaan. Instanties hebben alleen inzicht in gegevens waar zij ‘recht’ op hebben en burgers kunnen bepaalde gegevens te blokkeren.^{34,35}

4.6 Ethische en juridische overwegingen

Enkele specifieke ethische en juridische kwesties wat betreft NGS vergen in het bijzonder nadere aandacht.

4.6.1 *Vervagende grenzen diagnostiek – research en diagnostiek – screening*

In het Signalement van de Gezondheidsraad over ‘Het duizend dollar genoom’ is erop gewezen dat enkele tot nu toe vanzelfsprekende – ethisch en juridisch belangrijke – onderscheidingen door NGS onduidelijk kunnen worden (‘vervagen’).⁷ Zo is, ten eerste, het onderscheid tussen diagnostiek in het kader van de patiëntenzorg en research (wetenschappelijk onderzoek) niet altijd helder. Is er, wanneer er ongericht gesequenced wordt bij slechts een vermoeden van een genetische oorzaak van de gezondheidsproblemen van de patiënt, sprake van diagnostiek of van wetenschappelijk onderzoek? De hoop bij een dergelijke benadering is natuurlijk dat er iets gevonden wordt dat het klinisch beeld kan verklaren. Dit

zal echter vaak een nieuwe bevinding betreffen, die nog nergens aan getoetst kan worden. Verder wetenschappelijk onderzoek zal dan uit moeten wijzen of de bevinding inderdaad van klinische betekenis is. Er bestaat discussie binnen de beroepsgroepen over hoe om te gaan met het informeren van de patiënt wanneer later nieuwe informatie beschikbaar komt over de interpretatie, ook wel *recontacting* genoemd.^{36,37} Een andere discussie gaat over de financiering van het genetisch onderzoek. Eén stroming beschouwt ongericht sequensen in een klinische setting als diagnostiek, de andere meent dat het gaat om onderzoek, waarbij de patiënt op een andere wijze moet worden geïnformeerd en waarbij het onderzoek niet uit de reguliere zorgfinanciering betaald zou moeten worden.

Een andere vervagende grens betreft die tussen diagnostiek en screening.³⁸ Bij het zoeken naar oorzaken van een bepaald klinisch probleem, kunnen immers risico's op andere behandelbare en onbehandelbare aandoeningen boven tafel komen.³⁹ Volgens een voorstel van de American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) zou bij iedere patiënt die in aanmerking komt voor NGS zelfs gericht moeten worden gezocht naar ziekteveroorzakende mutaties in 57 additionele genen (waarbij echter uitdrukkelijk werd aangetekend dat dit geen betrekking heeft op prenatale diagnostiek en pre-impantatie genetische diagnostiek).³⁹ In eerste instantie was het ACMG van mening dat bevindingen met betrekking tot deze genen ook altijd aan de patiënt teruggerapporteerd dienden te worden. Wie dat niet wilde zou geen op NGS gebaseerde diagnostiek voor zijn medisch probleem kunnen krijgen. Inmiddels is het standpunt genuanceerd in de zin dat de patiënt nu wel de mogelijkheid krijgt middels een 'opt out' af te zien van terugrapportage over deze 57 genen.⁴⁰ Aan de andere kant zijn er ook aandoeningen die niet met sequensen gevonden kunnen worden. Wanneer beweerd wordt dat wellicht de huidige hielprik vervangen zou kunnen worden door NGS voor elke pasgeborene wordt vaak vergeten dat de meest voorkomende in de neonatale screening geteste aandoening, congenitale hypothyreoïdie, meestal geen genetische oorzaak heeft en dus niet met NGS geïdentificeerd zou kunnen worden.

Op Europees niveau wordt nagedacht over *public health genomics** en het in relatie daarmee inzetten van NGS-technieken ter bevordering van de volksgezondheid. Het EU project 'Parliaments and Civil Society in Technology Assessment' heeft bijvoorbeeld in zijn European Future Panel on Public Health

* *Public health genomics* is een multidisciplinair veld dat zich bezig houdt met de effectieve en verantwoordelijke vertaling van genoom – gebaseerde kennis en technologieën om de volksgezondheid te verbeteren.⁴¹

Genomics de reikwijdte onderzocht van *public health genomics* – van personal-ized medicine tot genetisch populatie screening en van nutrigenomics tot farma-cogenetica – en de medische, ethische en financiële consequenties daarvan. De attitudes van landen verschillen van afhoudend tot open.³² Dit project laat in ieder geval zien dat bredere toepassing van NGS technieken dan alleen in diag-nostiek nu al speelt en niet iets van alleen de toekomst is.

Een nadere ethische reflectie op het grijze gebied tussen en mengvormen van diagnostiek en screening is, zo werd eerder betoogd, van belang.

4.6.2 *Nevenbevindingen in de patiëntenzorg*

Een aandachtspunt bij genoombreed, in plaats van gericht, zoeken naar afwijkin-gen is de kans op nevenbevindingen: uitkomsten die mogelijk een sterk verhoogd risico geven op een al dan niet behandelbare of te voorkomen aandoening, maar waar de diagnostiek niet op was gericht en die dus buiten de oorspronkelijke kli-nische vraag liggen.

Het verschijnsel van nevenbevindingen is uiteraard niet nieuw; nevenbevinding-en kunnen worden gevonden bij verschillende vormen van screening (zoals bij de hielprik) en diagnostiek (bijvoorbeeld met beeldvormende technieken). Dit zal echter vaker het geval zijn bij de breder zoekende vormen van NGS, zoals WES en WGS, met name wanneer de door sequencing gegenereerde ‘ruwe data’ vervolgens ook (allemaal) worden geanalyseerd. De vraag is in hoeverre patiën-ten voorafgaand aan de test op mogelijke nevenbevindingen moeten en kunnen worden voorbereid (zie 4.6.3 informed consent) en welke mogelijke nevenbevin-dingen wel en niet gerapporteerd moeten worden aan de patiënt, rekening hou-dend met de belangen van ‘derden’, in het bijzonder kinderen en andere bloedverwanten van betrokkenen.^{42,43} Belangrijke knelpunten en oplossingsrich-tingen werden onlangs geschetst in het door de Gezondheidsraad uitgebrachte advies *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg*.³⁶ Nadere reflectie, mede op basis van onderzoek naar morele dilemma’s in de klinische praktijk, is van belang. De complexe problemen rond het hanteren van nevenbevindingen zijn in ieder geval reden om, zoals ook bepleit door de European Society of Human Genetics⁴⁴ en in het genoemde advies³⁶, bij de inzet van NGS in geneti-sche diagnostiek (en in mogelijke, toekomstige toepassingen zoals screening) de analyse niet breder te maken dan nodig is voor het beantwoorden van de klini-sche vraag. Zodoende kunnen nevenbevindingen (en de daarmee verweven dilemma’s) zoveel mogelijk worden voorkomen.^{36,45}

4.6.3 Informed consent

Genetisch onderzoek vergt, zoals ieder medisch onderzoek, de geïnformeerde toestemming door de patiënt. Dit geldt des te meer voor NGS gevolgd door een brede analyse van de ruwe data (*whole exome/genome analysis*). In een aantal gevallen zal zo'n brede analyse nodig zijn voor het oplossen van de klinische vraag (omdat *targeted* analyse geen uitsluitel geeft). De traditionele, gangbare, operationalisering van geïnformeerde toestemming voldoet hier echter niet; het is volstrekt onmogelijk de hulpvrager vooraf in detail te informeren over de enorme hoeveelheid mogelijke testuitslagen (over duizenden risicofactoren voor aandoeningen).^{7,46} Vandaar dat wordt gezocht naar alternatieve, op NGS toegesneden, vormen van informed consent.

Al vaker is gewezen op de mogelijkheid van *generic* (generieke) consent, waarbij voorafgaand aan de test slechts in zeer algemene bewoordingen informatie wordt verstrekt en de patiënt pas informatie over specifieke aandoeningen ontvangt wanneer die (nadien) zijn aangetroffen. Het risico hiervan is dat dit niet zozeer een alternatieve vorm van informed consent is, maar eerder een alternatief voor informed consent – waarbij de toestemming in feite niet geïnformeerd (en dus: niet valide) is en het recht op niet-weten met voeten getreden wordt.⁴⁷ Een verdedigbaar alternatief is wellicht het vooraf informeren van de hulpvrager over typen van uitslagen (soms 'bins' genoemd) die door NGS kunnen worden gegenereerd, waaronder *actionable findings* ofwel bevindingen die tot behandelingsopties kunnen leiden. De patiënt zou dan in staat moeten worden gesteld te bepalen over welke categorieën uitslagen (uitkomsten met vergelijkbare implicaties) hij zou willen worden geïnformeerd.^{43,48-51}

Bij het ontwikkelen van adequate informed consentprocedures voor specifieke toepassingen van NGS is samenwerking en communicatie tussen de betrokken partijen van groot belang. Zo moet meer dan voorheen de laboratoriumexpert vroeg in het diagnostisch proces geconsulteerd worden om te kunnen voorzien met welke bevindingen rekening gehouden moet worden en moet op zijn beurt de laboratoriumexpert evenzeer de clinicus consulteren om de uitslag adequaat te kunnen duiden.⁴³ Ook is het van belang patiëntenvertegenwoordigers vroeg in het onderzoek naar consentvormen te betrekken.

4.6.4 *Mogelijkheden diagnostiek en behandeling lopen uit de pas*

Een aandachtspunt bij het in 3.2 genoemde voordeel van meer onderbouwde diagnoses is dat de diagnostische mogelijkheden wellicht sneller zullen gaan dan de bijbehorende therapeutische mogelijkheden. Dit heeft niet alleen gevolgen voor de overwegingen ten aanzien van de zin van diagnostiek, maar ook voor de eventuele toepassing in screening.

Ook kan genetische diagnostiek gevolgen hebben die verder reiken dan de gezondheidszorg (verzekeringen, levensplanning). Dit kan vragen oproepen over de wenselijkheid van de diagnostiek, bijvoorbeeld met betrekking tot het recht hebben op een open toekomst van kinderen.⁵² Dit moet worden afgewogen tegen de opluchting en rust bij een duidelijke diagnose, waarna goede counseling mogelijk is ten aanzien van bijvoorbeeld levensplanning.

4.7 **Kennis van genetica bij publiek en professionals ontoereikend**

Op dit moment wordt genetische diagnostiek van aangeboren en erfelijke ziekten vrijwel, zo niet uitsluitend, gedaan binnen de afdelingen klinische genetica in de UMC's, waarbij de laboratoriumspecialist moleculaire genetica de resultaten duidt en de klinisch geneticus de counseling van de patiënt doet. Deze beroepsgroepen krijgen ook meer vragen naar aanleiding van commerciële tests die mensen online hebben besteld en waaruit een verhoogd risico op aandoeningen naar voren komt.⁵³ Deze mensen worden wel geholpen, wat druk geeft op de capaciteit van de klinisch genetische afdelingen.

Een toenemend aantal medische disciplines doet een beroep op genetische diagnostiek. In de UMC's zijn die disciplines over het algemeen inmiddels redelijk goed aangehaakt bij de klinische genetica, maar in een gemiddeld perifere ziekenhuis hebben de medisch specialisten minder kennis van genetica en NGS, terwijl ook zij meer bij de genetische kanten van diagnostiek en de consequenties daarvan voor behandeling betrokken zullen gaan worden (zie ook 4.3). Ook huisartsen hebben hierover weinig kennis.⁵⁴⁻⁵⁷ Deze patiënten worden dan door huisarts of specialist doorverwezen naar de klinische genetica voor uitleg over de genetische bevindingen, wat eveneens drukt op de capaciteit van die afdelingen.

Daarnaast bestaat de indruk dat de kennis over genetica bij het algemene publiek tekortschiet, waardoor het lastig kan zijn informatie over de mogelijkheden en beperkingen van genetische diagnostiek over te brengen.⁵⁸⁻⁶² Dit punt heeft de Gezondheidsraad overigens ook al in 2003 onder de aandacht gebracht.⁶³

Aanbevelingen

NGS-technieken maken al deel uit van de dagelijkse klinisch genetische praktijk en de ontwikkelingen gaan door. Het is zaak de kwaliteit van sequensen en vooral van de interpretatie van de bevindingen te verbeteren en verder te ontwikkelen. Hier ligt een taak voor de beroepsgroepen (o.a. klinisch genetici, medisch specialisten, moleculair genetici, bio-informatici, epidemiologen) en de UMC's. De overheid heeft een taak in het afwegen van de wenselijkheid en het sturen op de (toekomstige) mogelijkheden van bredere inzet van NGS voor bevolkingsonderzoek. Klinisch nut en consentprocedures verdienen hier de meeste aandacht. Op basis van voorgaande doet de Beraadsgroep Genetica een aantal specifieke aanbevelingen, gericht aan de minister en het veld.

5.1 Discussie wenselijkheid van toepassingen NGS

NGS technieken bieden voordelen, maar de Beraadsgroep heeft ook een aantal aandachtspunten geïdentificeerd. De overheid kan een belangrijke rol spelen in het organiseren en faciliteren van de discussie over wenselijkheid van toepassingen en de consequenties daarvan voor de inhoud, kosten en toegankelijkheid van de gezondheidszorg, de rol van verzekeraars en de autonomie van burgers.

Zeker waar het gaat om de toekomstige bredere toepassing van NGS-technieken voor bevolkingsonderzoek is er een plaats voor sturing vanuit de overheid. Zo heeft *public health genomics*, waar (genetisch) bevolkingsonderzoek onder valt,

een programmatische benadering nodig. Deze zou ondersteund kunnen worden door pilots in verschillende contexten en liefst in verschillende Europese landen om kansen en gevolgen zo goed mogelijk te kunnen inschatten. In deze pilots dienen relevante stakeholders betrokken te worden, inclusief patiënten- en consumentenorganisaties. Het eerder genoemde PACITA project heeft hiervoor verschillende handreikingen gedaan, die de Beraadsgroep graag onder de aandacht brengt.³² Doelmatigheidsonderzoek en HTA (health technology assessment) in relatie tot klinische validiteit, klinische utiliteit en de bruikbaarheid van genomische informatie, maar ook nader medisch-ethisch onderzoek kan bijdragen aan een verantwoorde implementatie van NGS.

5.2 Investeer in verbetering kwaliteit sequencing

Om de prijs-kwaliteit verhouding van WGS/WES verder te verbeteren kan de mogelijkheid van het centraliseren van het sequensen worden onderzocht. Ten behoeve van algemene kwaliteitsverbetering kan verder gewerkt worden aan richtlijnen met betrekking tot het analyseren en interpreteren van genomische informatie bij specifieke ziektebeelden. De beroepsgroepen zien hierin een gezamenlijke verantwoordelijkheid en hebben al stappen gezet door het publiceren van een richtlijn door de VKGL en de VKGN; de overheid kan hierin een coördinerende rol spelen.

5.3 Investeer in het vergroten van kennis over de betekenis van varianten

Bij de toepassingen van NGS worden genetische varianten gevonden waarvan de relatie met de ziekte van een patiënt niet voetstoots duidelijk is. Er is behoefte aan meer kennis over de functionele betekenis van dergelijke varianten. Het verbinden van genetische informatie met klinische uitkomsten kan aanvullende informatie opleveren over de betekenis van varianten en over de bruikbaarheid van NGS technieken in diagnostiek. Uitwisseling tussen in Nederland en daarbuiten bestaande databases zal hierin een belangrijke rol spelen.²⁴

Daarnaast kunnen zogenoemde *functional genomics* technieken een belangrijke rol spelen bij de duiding van genetische varianten. Een voorbeeld van *functional genomics* is *next generation metabolic screening*. *Metabolomics* (kijkt naar stofwisselingsproducten in brede zin), *glycomics* (lijkt naar de suikerhuishouding van de cel) en *lipidomics* (kijkt naar de vetzuurhuishouding in de cel) zijn de meest belovende onderdelen *next generation metabolic screening*. Deze technieken worden toegepast op lichaamsvloeistoffen maar ook op geïsoleerde

cellen zoals witte bloedcellen. Het verdient aanbeveling om te investeren in dergelijke technieken die de kennis over de betekenis van varianten in ons DNA versterken. In academische centra in Nederland zijn hier al initiatieven toe genomen. Het is in dit verband ook zinvol in Europees verband te zoeken naar mogelijkheden kennis uit te wisselen.³²

5.4 Onderzoek en implementeer nieuwe vormen van consent

De Beraadsgroep Genetica acht gecombineerde consentvormen en terugkoppeling in de vorm van het vooraf informeren van de patiënt over typen van mogelijke uitslagen een veelbelovender vorm van consent voor breder genetisch onderzoek dan het klassieke informed consent. Het verdient aanbeveling deze consentvormen verder te onderzoeken, ontwikkelen en te implementeren, in samenwerking met vertegenwoordigers van patiënten en laaggeletterden.

5.5 Verbeter de kennis over genetica en NGS bij professionals en publiek

Professionals in genetische diagnostiek en genomicsonderzoek constateren ontoereikende kennis over genetica bij medische professionals. Nu de ontwikkelingen op het gebied van NGS zo snel gaan, is het nodig te investeren in het vergroten van deze kennis. Voor de medische professionals gaat het dan om meer aandacht in de curricula, bij- en nascholing. Hieraan kunnen en zullen de klinisch genetici een cruciale bijdrage leveren. Het is daarbij van belang de concentratie van klinisch genetische zorg in de UMCs te behouden en de capaciteit te vergroten; dit in het kader van het ter discussie staan van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV) bij VWS. Op deze wijze kan aan de toenemende vraag naar informatie, duiding en counseling voldaan worden.

Ook de kennis bij het brede publiek moet vergroot worden. Hierbij kan gedacht worden aan meer aandacht voor genetica in het middelbaar onderwijs, aan goed voorlichtingsmateriaal dat door huisartsen en in ziekenhuizen gebruikt kan worden en aan goede websites die zin en onzin van genetisch onderzoek en NGS op een duidelijke manier uitleggen. Specifieke aandacht is nodig voor mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden en laaggeletterden. Het Erfocentrum kan hier een belangrijke rol in spelen.

5.6 Kies een integrale benadering via een breed samenwerkingsverband

Bovenstaande aanbevelingen kunnen via een integrale benadering uitgevoerd worden in de vorm van een *genome clinic* – een samenwerkingsverband van verschillende beroepsgroepen (bijvoorbeeld moleculair genetici, epidemiologen, bio-informatici, gezondheidseconomen, ethici, klinisch genetici, verschillende medisch specialisten en ook patiëntenvertegenwoordigers) en centra op het terrein van NGS en genetische diagnostiek – dat zich buigt over de aandachtspunten in de ‘NGS-geneeskunde’. Daarbij valt te denken aan het ontwikkelen van consent-modellen, nieuwe zorgmodellen, bio-informatica voor de klinische assessment van genetische variatie, de rol van de (voorkeuren van) de patiënt et cetera.⁶⁴ In een concreter stadium kunnen ook zorgverzekeraars worden betrokken. Dit zou passen bij het initiatief van Achmea tot het ontwikkelen van een visie op *personalised healthcare*.

Literatuur

-
- 1 Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-5467.
 - 2 Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 1975; 94: 441-448.
 - 3 Shendure JA, Porreca GJ, Church GM, Gardner AF, Hendrickson CL, Kieleczawa J e.a. Overview of DNA sequencing strategies. *Curr Protoc Mol Biol* 2011; Chapter 7: Unit7.
 - 4 Pavlopoulos GA, Oulas A, Iacucci E, Sifrim A, Moreau Y, Schneider R e.a. Unraveling genomic variation from next generation sequencing data. *BioData Min* 2013; 6(1): 13.
 - 5 Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98(6): 236-238.
 - 6 Pickrell WO, Rees MI, Chung SK. Next generation sequencing methodologies--an overview. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2012; 89: 1-26.
 - 7 Gezondheidsraad. Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning (CEG). Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: publicaitenr. 2010/15.
 - 8 Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(10): 571-583.
 - 9 Ligt J de, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T e.a. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1921-1929.
 - 10 Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Steehouwer M, de Vries P e.a. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet* 2010; 42(12): 1109-1112.
 - 11 Ligt J de, Boone PM, Pfundt R, Vissers LE, Richmond T, Geoghegan J e.a. Detection of clinically relevant copy number variants with whole-exome sequencing. *Hum Mutat* 2013; 34(10): 1439-1448.
-

- 12 Need AC, Sashi V, Hitomi Y, Schoch K, Sianna KV, McDonald MT e.a. Clinical application of
exome sequencing in undiagnosed genetic conditions. *J Med Genet* 2012; 49: 353-361.
- 13 Pulit SL, Leusink M, Menelaou A, de Bakker PI. Association claims in the sequencing era. *Genes*
(Basel) 2014; 5(1): 196-213.
- 14 Yu Y, Wu BL, Wu J, Shen Y. Exome and whole-genome sequencing as clinical tests: a transformative
practice in molecular diagnostics. *Clin Chem* 2012; 58(11): 1507-1509.
- 15 Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad;
2013: publicatienr. 2013/34.
- 16 Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico
op trisomie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/35.
- 17 Lolkema MP, Gadellaa-van Hooijdonk CG, Bredenoord AL, Kapitein P, Roach N, Cuppen E e.a.
Ethical, legal, and counseling challenges surrounding the return of genetic results in oncology. *J Clin*
Oncol 2013; 31(15): 1842-1848.
- 18 Graaff LC de, van Schaik RH, van GT. A clinical approach to pharmacogenetics. *Neth J Med* 2013;
71(3): 145-152.
- 19 Kampourakis K, Vayena E, Mitropoulou C, van Schaik RH, Cooper DN, Borg J e.a. Key challenges
for next-generation pharmacogenomics: Science & Society series on Science and Drugs. *EMBO Rep*
2014; 15(5): 472-6.
- 20 Hennekam RC, Biesecker LG. Next-generation sequencing demands next-generation phenotyping.
Hum Mutat 2012; 33(5): 884-886.
- 21 Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE e.a. Noninvasive whole-
genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med* 2012; 4(137): 137ra76.
- 22 Hahn S, Hosli I, Lapaire O. Non-invasive prenatal diagnostics using next generation sequencing:
technical, legal and social challenges. *Expert Opin Med Diagn* 2012; 6(6): 517-528.
- 23 Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, Benson CB, Blumenthal I, Connolly S e.a. Clinical
diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2226-
2232.
- 24 Kundu S, Mihaescu R, Meijer CM, Bakker R, Janssens AC. Estimating the predictive ability of
genetic risk models in simulated data based on published results from genome-wide association
studies. *Front Genet* 2014; 5: 179.
- 25 Mihaescu R, Pencina MJ, Alonso A, Lunetta KL, Heckbert SR, Benjamin EJ e.a. Incremental value
of rare genetic variants for the prediction of multifactorial diseases. *Genome Med* 2013; 5(8): 76.
- 26 Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ. A critical appraisal of
the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health
interventions. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 593-599.
- 27 Brownstein CA, Beggs AH, Homer N, Merriman B, Yu TW, Flannery KC e.a. An international effort
towards developing standards for best practices in analysis, interpretation and reporting of clinical
genome sequencing results in the CLARITY Challenge. *Genome Biol* 2014; 15(3): R53.
-

- 28 Weiss MM, Van der Zwaag B, Jongbloed JD, Vogel MJ, Bruggenwirth HT, Lekanne Deprez RH e.a. Best practice guidelines for the use of next-generation sequencing applications in genome diagnostics: a national collaborative study of Dutch genome diagnostic laboratories. *Hum Mutat* 2013; 34(10): 1313-1321.
- 29 BGI. Beijing Genomics Institute. <http://www.genomics.cn/en/index> geraadpleegd 19-01-2015.
- 30 European Academies Science Advisory Council. Direct-to-consumer genetic testing for health related purposes in the European Union: the view from EASAC and FEAM. <http://www.easac.eu/home/reports-and-statements/detail-view/article/direct-to-co.html>. <http://www.easac.eu/home/reports-and-statements/detail-view/article/direct-to-co.html>] geraadpleegd 19-01-2015.
- 31 McArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR e.a. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* 2014; 508: 469-476.
- 32 Parliaments and Civil Society in Technology Assessment (PACITA). Policy brief on public health genomics. 2014. Internet: http://www.pacitaproject.eu/wp-content/uploads/2014/02/WP-5-PACITA_D5_2_-_Policy_Brief_on_Public_Health_Genomics__FINAL_Feb_2014_.pdf . geraadpleegd 19-01-2015.
- 33 Ku CS, Cooper DN, Roukos DH. Clinical relevance of cancer genome sequencing. *World J Gastroenterol* 2013; 19(13): 2011-2018.
- 34 E-Estonia.com. E-Estonia Electronic Health Record. <http://e-estonia.com/component/electronic-health-record/> geraadpleegd 19-01-2015.
- 35 Nederlandse Ambassade Estland. E-Estonia. <Http://estland.nlambassade.org/you-and-country> geraadpleegd 19-01-2015.
- 36 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. 2014/13.
- 37 Otten E, Plantinga M, Birnie E, Verkerk MA, Lucassen AM, Ranchor AV e.a. Is there a duty to recontact in light of new genetic technologies? A systematic review of the literature. *Genet Med* 2014; DOI: 10.1034/gim.2014.173.
- 38 Hastings R, De Wert G, Fowler B, Krawczak M, Vermeulen E, Bakker E e.a. The changing landscape of genetic testing and its impact on clinical and laboratory services and research in Europe. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(9): 911-916.
- 39 Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL e.a. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15(7): 565-574.
- 40 American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genetics in Medicine* 2015; 17(1): 68-9.
- 41 Burke W, Khoury MJ, Stewart A, Zimmern RL. The path from genome-based research to population health: development of an international public health genomics network. *Genet Med* 2006; 8(7): 451-458.
-

- 42 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, De Wert GMWR. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Hum Mutat* 2012; 33(6): 916-922.
- 43 Rigter T, Henneman L, Kristoffersson U, Hall A, Yntema HG, Borry P e.a. Reflecting on earlier experiences with unsolicited findings: points to consider for next-generation sequencing and informed consent in diagnostics. *Hum Mutat* 2013; 34(10): 1322-1328.
- 44 El CG van, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV e.a. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(6): 580-584.
- 45 Ploem C, Dondorp W, De Wert GMWR, Hennekam R. Introduction of next-generation sequencing in health care: what are the implications for physicians and patients?. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158(4): A6757.
- 46 Beardsley E, Jefford M, Mileshekin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 2007; 25(9): e13-e14.
- 47 Wert GMWR de. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. [Proefschrift]. Amsterdam: 1999.
- 48 Berg JS, Evans JP, Leigh MW, Omran H, Bizon C, Mane K e.a. Next generation massively parallel sequencing of targeted exomes to identify genetic mutations in primary ciliary dyskinesia: implications for application to clinical testing. *Genet Med* 2011; 13(3): 218-229.
- 49 Bunnik EM, Janssens AC, Schermer MH. A tiered-layered-staged model for informed consent in personal genome testing. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(6): 596-601.
- 50 Bunnik EM, Janssens AC, Schermer MH. Informed Consent in Direct-to-Consumer Personal Genome Testing: The Outline of A Model between Specific and Generic Consent. *Bioethics* 2012;
- 51 Elias S, Annas GJ. Generic consent for genetic screening. *N Engl J Med* 1994; 330(22): 1611-1613.
- 52 Bredenoord AL, de Vries MC, van Delden JJ. Next-generation sequencing: does the next generation still have a right to an open future? *Nat Rev Genet* 2013; 14(5): 306.
- 53 Giovanni MA, Fickie MR, Lehmann LS, Green RC, Meckley LM, Veenstra D e.a. Health-care referrals from direct-to-consumer genetic testing. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14(6): 817-819.
- 54 Giarelli E, Reiff M. Genomic literacy and competent practice: call for research on genetics in nursing education. *Nurs Clin North Am* 2012; 47(4): 529-545.
- 55 Hurlle B, Citrin T, Jenkins JF, Kaphingst KA, Lamb N, Roseman JE e.a. What does it mean to be genomically literate?: National Human Genome Research Institute Meeting Report. *Genet Med* 2013; 15(8): 658-663.
- 56 Kaye C, Korf B. Genetic literacy and competency. *Pediatrics* 2013; 132(Suppl 3): S224-S230.
- 57 Saul RA. Genetic and genomic literacy in pediatric primary care. *Pediatrics* 2013; 132(Suppl 3): S198-S202.
- 58 Haga SB, Barry WT, Mills R, Ginsburg GS, Svetkey L, Sullivan J e.a. Public knowledge of and attitudes toward genetics and genetic testing. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17(4): 327-335.
-

- 59 Henneman L, Vermeulen E, van El CG, Claassen L, Timmermans DR, Cornel MC. Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(8): 793-799.
- 60 Vermeulen E, Henneman L, van El CG, Cornel MC. Public attitudes towards preventive genomics and personal interest in genetic testing to prevent disease: a survey study. *Eur J Public Health* 2014; 24(5): 768-775.
- 61 Calsbeek H, Morren M, Bensing J, Rijken M. Knowledge and attitudes towards genetic testing: a two year follow-up study in patients with asthma, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *J Genet Couns* 2007; 16(4): 493-504.
- 62 Morren M, Rijken M, Baanders AN, Bensing J. Perceived genetic knowledge, attitudes towards genetic testing, and the relationship between these among patients with a chronic disease. *Patient Educ Couns* 2007; 65(2): 197-204.
- 63 Gezondheidsraad. Publiekscennis genetica: signalement. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatienr. 2003/05.
- 64 Bowdin S, Ray PN, Cohn RD, Meyn MS. The Genome Clinic: A Multidisciplinary Approach to Assessing the Opportunities and Challenges of Integrating Genomic Analysis into Clinical Care. *Hum Mutat* 2014; 35(5): 513-9.
-

A Beraadsgroep Genetica

B Geraadpleegde deskundigen

Bijlagen

Beraadsgroep Genetica

-
- prof. dr. W.A. van Gool, *voorzitter*
voorzitter Gezondheidsraad, Gezondheidsraad, Den Haag
 - prof. dr. R.A. Wevers, *vicevoorzitter*
hoogleraar klinische chemie van erfelijke metabole ziekten, Radboudumc, Nijmegen
 - prof. dr. D.I. Boomsma
hoogleraar gedragsgenetica/genetische epidemiologie, VU, Amsterdam
 - prof. dr. M.C. Cornel
hoogleraar community genetics & public health genomics, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. J.P.M. Geraedts
emeritus hoogleraar genetica en celbiologie, Universitair Medisch Centrum Maastricht
 - prof. dr. R.C. Hennekam
hoogleraar kindergeneeskunde/translationele genetica, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. A.C.J.W. Janssens
hoogleraar translationele epidemiologie, Emory University, Atlanta GA, VS
 - prof. dr. V.V.A.M. Knoers
hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. G.J.B. van Ommen
emeritus hoogleraar humane genetica, Leids Universitair Medisch Centrum
-

- prof. dr. M. de Visser
hoogleraar neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- E. van Vliet-Lachotzki, arts
beleidsmedewerker erfelijkheidsvraagstukken, Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenverenigingen, Soest
- prof. dr. G.M.W.R. de Wert
hoogleraar biomedische ethiek, Universiteit Maastricht
- drs. P. Engels, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Geraadpleegde deskundigen

-
- prof. dr. P. de Bakker, hoogleraar genetische epidemiologie en bioinformatica, UMC Utrecht
 - dr. A.L. Bredenoord, ethica, Julius Centrum, UMC Utrecht
 - prof. dr. H.G. Brunner, hoogleraar anthropogenetica, Radboudumc, Nijmegen
 - K. Dolsma, directeur Erfocentrum, Amersfoort
 - M. Goedbloed-ter Meulen, beleidsadviseur, Achmea
 - dr. L. Henneman, UHD Community Genetics, EMGO+ Instituut, VUmc, Amsterdam
 - T. Kniep, beleidsadviseur kwaliteit en innovatie, Achmea
 - dr. J.K. Ploos van Amstel, voorzitter VKGL, hoofd sectie genomdiagnostiek, afdeling medische genetica, UMC Utrecht
 - dr. ir. H.J. Ruven, klinisch chemicus, Antoniusziekenhuis Nieuwegein; lid commissie Moleculair Biologische Diagnostiek, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
 - prof. dr. R. van Schaik, hoogleraar klinische chemie en farmacogenetica, Erasmus MC, Rotterdam; voorzitter commissie Moleculair Biologische Diagnostiek, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
 - dr. D. Stemerding, senior onderzoeker Technology Assessment, Rathenau Instituut, Den Haag
 - prof. dr. J.A. Veltman, hoogleraar translational genomics, Radboudumc, Nijmegen
-

- dr. T. Vrijenhoek, programma manager, Centrum voor Genoom Diagnostiek, UMC Utrecht
- prof. dr. A.A.M. Wilde, hoogleraar cardiologie, AMC Amsterdam
- Forum Biotechnologie en Genetica, vergadering d.d. 27 november 2013.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

