

Invoering van 'next-generation sequencing' in de zorg. Wat betekent dat voor artsen en patiënten?

Citation for published version (APA):

Ploem, C., Dondorp, W., de Wert, G., & Hennekam, R. (2014). Invoering van 'next-generation sequencing' in de zorg. Wat betekent dat voor artsen en patiënten? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 158, [A6757].

Document status and date:

Published: 01/01/2014

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

ETHIEK

Invoering van 'next-generation sequencing' in de zorg

WAT BETEKENT DAT VOOR ARTSEN EN PATIËNTEN?

Corrette Ploem, Wybo Dondorp, Guido de Wert en Raoul Hennekam

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A7266

Bij 'next-generation sequencing' (NGS) wordt in één keer de sequentie van het gehele genoom of exoom vastgelegd. De verwachting is dat deze techniek een plaats zal krijgen in de klinische diagnostiek. Zo kunnen iemands genetisch bepaalde vatbaarheid voor aandoeningen en wijze van reageren op behandelingen in één keer worden bepaald. Er rijzen echter ook ethische en juridische vragen, vooral op het terrein van de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de patiënt. Die vraagstukken betreffen onder meer de informatie aan de patiënt over het DNA-onderzoek en over de kans op nevenbevindingen, de terugkoppeling van nevenbevindingen aan de patiënt en het bewaren en hergebruiken van de genetische informatie. Het is belangrijk om de discussie over de juridische en ethische gevolgen van NGS-onderzoek tijdig te beginnen. Dit artikel kan daarvoor de aftrap zijn.

Het is 2018. Patiënt A, een 23-jarige man, voelt zich de laatste tijd niet goed. Zijn voornaamste klachten zijn moeheid en kortademigheid. Zijn huisarts onderzoekt hem en maakt een ecg dat forse afwijkingen vertoont. De geconsulteerde cardiologe stelt een cardiomyopathie vast. Zij vraagt het laboratorium het volledige panel van genen te onderzoeken die elk voor zich een cardiomyopathie kunnen veroorzaken. Er wordt een mutatie gevonden in een van de onderzochte genen. Daarop vraagt de cardiologe aan de bio-informaticus om in de DNA-sequentie van patiënt A ook naar een aantal varianten in andere genen te kijken, die mede licht werpen op de gevoeligheid voor de beschikbare geneesmiddelen. Gelukkig blijkt effectieve medicatie mogelijk en voelt patiënt zich binnen enkele weken weer helemaal de oude.

De ontwikkelingen in de genetica gaan snel. Zó snel dat het bovenstaande voorbeeld binnen een decennium werkelijkheid zou kunnen worden in de reguliere zorg. 'Next-generation sequencing' (NGS) – het aflezen van grote hoeveelheden DNA in korte tijd – wordt niet alleen steeds geavanceerder, maar ook goedkoper (tabel). Terwijl de traditionele sequencing volgens Sanger (zie uitlegkader) slechts een deel van het genoom in kaart brengt, kan met NGS in één keer de volledige sequentie van het hele genoom ('whole genome sequencing') of exoom ('whole exome sequencing') worden vastgelegd, die daarmee op ieder gewenst moment beschikbaar komt voor analyse.

Bij het voorbeeld van patiënt A gaat het uitsluitend om analyse van de genen waarvan bekend is dat ze het klinische beeld kunnen verklaren of die van belang zijn bij de keuze voor specifieke geneesmiddelen. De analyse wordt dan bepaald door de klinische vraag. Maar NGS maakt het mogelijk om tegelijkertijd allerlei andere plaatsen in het DNA te onderzoeken. Zo heeft het American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recent bepleit om iedere patiënt die een op NGS gebaseerde test ondergaat, meteen ook te screenen op mogelijk ziekteveroorzakende mutaties in 57 additionele genen.¹ Op de volledige DNA-sequentie die met NGS verkregen is kan tot slot ook een ongerichte analyse worden gedaan, bijvoorbeeld om bij een patiënt de oorzaak van onopgehelderde klachten te vinden.² Bij een dergelijke analyse wordt ook

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Sociale Geneeskunde: mr.dr. C. Ploem, gezondheidsjurist.

Afd. Kindergeneeskunde en Klinische Genetica:

prof.dr. R. Hennekam, kinderarts en klinisch geneticus.

Universiteit Maastricht, onderzoeksscholen CAPHRI en GROW, Maastricht.

Dr. W. Dondorp en prof.dr. G. de Wert, ethici.

Contactpersoon: mr.dr. C. Ploem (m.c.ploem@amc.uva.nl).

UITLEG

Genoom

Alle erfelijke informatie van een cel.

Exoom

Gedeelte van het genoom dat bestaat uit de exonen; door het aflezen van de exonen wordt het RNA gemaakt waarmee de cel eiwitten produceert. Het exoom beslaat 1-1,5% van het genoom.

Sanger-sequencing

Klassieke wijze van DNA-onderzoek volgens Sanger waarbij de basenvolgorde van een enkel DNA-fragment wordt bepaald. De methode is betrouwbaar, maar relatief duur en tijdrovend als er verschillende genen onderzocht moeten worden.

Next-generation sequencing (NGS)

Techniek waarmee de basenvolgorde van het gehele genoom of exoom binnen een kort tijdsbestek en tegen relatief lage kosten voor analyse beschikbaar worden gemaakt.

Whole genome sequencing (WGS)

Bepaling van de basenvolgorde van het gehele genoom.

Whole exome sequencing (WES)

Bepaling van de basenvolgorde van het gehele exoom.

naar genetische varianten gekeken waarvan de klinische betekenis nog onduidelijk is.

NGS is veelbelovend, omdat er met het beschikbaar komen van het volledige genoom van de patiënt betere mogelijkheden voor geïndividualiseerde diagnostiek, prognostiek en preventie ontstaan ('personalized medicine'). Maar er rijzen ook ethische en juridische vragen, vooral op het terrein van de bescherming van de persoon-

lijke levenssfeer van de patiënt die dit ondergaat. Daarbij moet niet alleen aan psychosociale schade – ongerustheid over de eigen gezondheid – worden gedacht, maar ook aan aantasting van de autonomie van de patiënt.³

De European Society of Human Genetics heeft recent opgeroepen om tijdig te reflecteren op de implicaties van de introductie van NGS in de zorg en ook in ons eigen land wordt gewerkt aan richtlijnen.⁴ In dit artikel gaan wij vanuit ethisch en juridisch perspectief in op de positie van de patiënt bij wie op NGS gebaseerde diagnostiek wordt uitgevoerd. Ook gaan wij in op de verantwoordelijkheden die dat met zich meebrengt voor de arts.

INFORMED CONSENT

Een belangrijk uitgangspunt is dat voor medische handelingen de geïnformeerde toestemming ('informed consent') van de patiënt of diens vertegenwoordiger wordt verkregen. De informatie aan patiënten moet duidelijk maken wat NGS inhoudt, wat er na de test met informatie en ruwe data (DNA-code en testuitslagen) gebeurt en hoe daarbij de privacy van de betrokkene wordt beschermd. Een patiënt behoort ook te worden geïnformeerd over alternatieve tests, als die er zijn.

Zolang de analyse van data die via NGS verkregen zijn zich richt op de genen waarvan bekend is dat ze kunnen leiden tot diagnose en behandeling of preventie van het klinische probleem van de patiënt, zoals bij onze patiënt A, is er nauwelijks verschil met de huidige genetische diagnostiek. Extra is alleen dat het volledige genoom nu gesequencet wordt (als dat niet al bij een eerdere gelegenheid is gebeurd) en daarmee in principe beschikbaar komt voor nieuwe analyses in de toekomst.⁵ Dit moet worden betrokken in het informed consent.

De situatie wordt complexer wanneer hulpverleners

TABEL Kosten van DNA-onderzoek ten behoeve van patiëntenzorg

methode van DNA-onderzoek*	kosten per test
klassieke sequencing volgens Sanger	circa € 800†
whole genome sequencing (WGS)	circa € 2400‡
whole exome sequencing (WES)	circa € 800§

* Technieken en methoden voor het bepalen van de basenvolgorde en de beoordeling van de resultaten daarvan zijn sterk in ontwikkeling. Het valt te verwachten dat 'whole genome sequencing' en 'whole exome sequencing' op termijn net zo betrouwbaar worden als sequencing volgens Sanger, zodat aanvullingen en controles niet meer nodig zijn.

† Of een veelvoud van dit bedrag, afhankelijk van het aantal genen dat onderzocht wordt.

‡ Deze methode wordt momenteel nog niet voor klinische diagnostiek toegepast.

§ Voor diagnostiek worden per aandoening 'genpakketten' aangeboden; deze omvatten alle bekende genen die de klacht of aandoening kunnen veroorzaken. De kosten betreffen ongeveer € 800 voor WES, nog eens € 800 euro voor Sanger-sequencing van gebieden die met WES nog niet goed bepaald kunnen worden en € 800 voor het bevestigen van met WES gevonden varianten door middel van Sanger-sequencing; de totale kosten bedragen circa € 2400.

NGS-data willen gebruiken voor een bredere analyse van het genoom van de patiënt, zoals in het al aangehaalde voorstel van de ACMG om bij iedere toepassing van NGS meteen ook te zoeken naar een reeks aandoeningen die niets te maken hebben met het klinische probleem waarvoor de patiënt de arts bezocht. Hier rijst de vraag of de patiënt niet ten minste in de gelegenheid moet worden gesteld een geïnformeerde keuze te maken in de aandoeningen waarop hij wel of niet onderzocht wil worden. Volgens het Amerikaanse voorstel is dat onhaalbaar en zou de patiënt die onderzoek naar andere aandoeningen niet wenst, niet voor op NGS gebaseerde diagnostiek in aanmerking komen. Ethisch en juridisch is dat onhoudbaar. De patiënt moet een door hem of haar niet gewenste test kunnen weigeren zonder daarmee de aanspraak op noodzakelijke zorg te versperen.⁶

Hoe breder de analyse van NGS-data, hoe groter de kans op nevenbevindingen, dat wil zeggen: uitkomsten waar de genetische diagnostiek niet op was gericht. De hoeveelheid informatie die de patiënt krijgt is erg omvangrijk en behelst onder meer de kans op nevenbevindingen. Om te voorkomen dat de besluitvorming over genetische diagnostiek door een teveel aan informatie wordt ondermijnd, zal de 'pre-test-informatie' over mogelijke uitkomsten van NGS een algemeen karakter moeten hebben ('generic consent'). Toch dient de patiënt wel een geïnformeerde keuze te kunnen maken. De patiënt moet dan ook in elk geval dié informatie krijgen die nodig is om een weloverwogen beslissing te nemen over de uit te voeren test en het terugkoppelen van nevenbevindingen. De counseling door de behandelend arts moet hier mede op gericht zijn.⁷

NEVENBEVINDINGEN

Na afloop van de test zal de patiënt in de eerste plaats moeten worden geïnformeerd over de NGS-uitslagen die direct samenhangen met de hulpvraag. Er kunnen echter ook nevenbevindingen naar voren komen, bijvoorbeeld de vondst van een verandering in een darmkankergen bij een test voor een psychiatrische stoornis. Een veelgebruikte indeling van nevenbevindingen is de volgende: a) bevindingen die direct aanleiding geven tot het aanbieden van behandeling of preventie; b) bevindingen die klinisch relevant zijn omdat ze betekenis hebben voor de gezondheid of reproductieve keuzes van de patiënt, maar waarbij behandeling of preventie niet mogelijk of niet aan de orde is; c) bevindingen waarvan de betekenis onbekend en onduidelijk is.⁸

Op grond van ethische en juridische uitgangspunten mogen patiënten verwachten dat de arts hen op de hoogte stelt van nevenbevindingen in de eerste categorie. Bevindingen in de tweede categorie worden alleen aan de patiënt gemeld als dat met de betrokkene is afgesproken. Bevindingen in de derde categorie worden niet terugge-

koppeld omdat dat niet zinvol is en tegelijkertijd wel kan leiden tot onzekerheid bij de patiënt.

Als een patiënt vooraf heeft aangegeven bepaalde nevenbevindingen niet te willen vernemen – de patiënt heeft recht op 'niet-weten' – moet dat worden gerespecteerd. Als uitslagen echter direct aanleiding geven tot preventieve maatregelen of behandeling – uitslagen uit de eerste categorie – kan de arts in een gewetensconflict komen: aan de ene kant zal hij de wens van de patiënt willen respecteren, aan de andere kant rust op artsen de verantwoordelijkheid de patiënt of diens bloedverwanten op behandelbare ziekten of gezondheidsrisico's te wijzen. In zulke gevallen heeft de arts ruimte om op grond van een eigen afweging aan de wens van de patiënt voorbij te gaan. Maar om moeilijke dilemma's zoveel mogelijk uit de weg te gaan, heeft het de voorkeur om bij gebruikmaking van NGS-tests als dat kan te kiezen voor gerichte analyse, om zo de kans op nevenbevindingen zo klein mogelijk te houden.

Als het gaat om nevenbevindingen van NGS-diagnostiek bij een jong kind prevaleert het belang van het kind boven de eventuele wens van de ouders om bepaalde informatie wel of niet te vernemen.⁹

OPNIEUW CONTACT OPNEMEN

NGS vraagt ook om nadere gedachtevorming over het opnieuw contact opnemen met een patiënt bij wie eerder DNA-onderzoek is uitgevoerd. Wij menen dat de arts deze verantwoordelijkheid heeft als de patiënt nog steeds bij de betrokken arts onder behandeling is en er ontwikkelingen zijn die nieuw licht op de aandoening van de patiënt werpen. Wat de taak van de arts op dit punt inhoudt, moet nog vorm krijgen. Betekent de plicht om opnieuw contact op te nemen met de patiënt dat een arts de DNA-code van een patiënt aan een heranalyse onderwerpt vóórdat hij of zij contact zoekt, of moet de arts dat doen nádat de patiënt daarvoor opnieuw toestemming heeft gegeven?

Nieuwe inzichten die niet aan de oorspronkelijke hulpvraag gerelateerd zijn, maken het minder vanzelfsprekend om opnieuw contact op te nemen. Wij zien hier vooralsnog eerder een rol weggelegd voor patiënten zelf, die zich – geholpen door goed toegankelijke informatie over hun eigen gezondheidstoestand en nieuwe wetenschappelijke inzichten – tot een hulpverlener moeten kunnen richten die nagaat of een herbeoordeling van hun genetische gegevens zinvol is.

TER AFSLUITING

Wij hebben de contouren geschetst van een ethisch-juridisch kader voor een verantwoorde introductie van NGS-onderzoek in de praktijk. Hoewel we het hierboven

steeds hebben gehad over de arts, is dit een zaak van alle professionals die bij 'next-generation sequencing' betrokken zijn, waaronder de medewerkers van het laboratorium. Deze professionals moeten onderling duidelijke afspraken maken, niet alleen over NGS-onderzoek, maar ook over zaken als welke NGS-data worden bewaard, hoe lang ze worden bewaard en waar ze worden opgeslagen (in een lokaal, regionaal of landelijk patiëntendossier?). Ook moeten zij zich buigen over de vraag of het wenselijk is dat patiënten zelf hun data bewaren en de toegang daartoe bewaken.

De betekenis van NGS voor de gezondheidszorg kan moeilijk worden overschat. Iemands genetisch bepaalde vatbaarheid voor aandoeningen en wijze van reageren op

behandelingen kan daarmee in één onderzoek worden bepaald. Daarom moeten we, vóór we deze vorm van diagnostiek op grote schaal invoeren, bovengenoemde ethische en juridische consequenties in brede kring bediscussieren en werkbare richtlijnen voor de toepassing van deze techniek maken.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 1 november 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A6757

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/PERSPECTIEF**

LITERATUUR

- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendation for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15:565-74.
- De Ligt J, Willemsen MH, Van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1921-9.
- Gezondheidsraad. Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid, 2010.
- Van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-Genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:S1-5.
- Hennekam RC, Biesecker LG. Next-Generation Sequencing demands Next-Generation phenotyping. *Hum Mutat.* 2012;33:884-6.
- Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Patient Autonomy and Incidental Findings in Clinical Genomics. *Science.* 2013;340:1049-50.
- Pandey A. Preparing for the 21st-century patient. *JAMA.* 2013;309:1471-2.
- Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med.* 2011;13:499-504.
- Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, de Wert G. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. *Hum Mutat.* 2012;33:916-22.