

Genoombreed onderzoek in de spreekkamer

Ethische dilemma's door nevenbevindingen van DNA-sequencing

Roel H.P. Wouters, Rhodé M. Bijlsma, Emile E. Voest en Annelien L. Bredenoord

Samenvatting

Genoombreed onderzoek wordt steeds meer ingezet in de klinische praktijk. Daardoor komen allerlei zorgprofessionals vaker in aanraking met ethische dilemma's waar voorheen vooral de klinisch geneticus zich over boog. Voor een ethisch verantwoorde invoering van genoombrede testen is naast een zorgvuldige afweging van autonomie en welzijn van patiënten en hun familieleden ook het perspectief van de samenleving van belang. Belangrijke keuzes die gemaakt moeten worden zijn wie er voor 'whole genome sequencing' (WGS) in aanmerking komen, hoe er op zinnige wijze informed consent verkregen kan worden bij zulke grote hoeveelheden genetische informatie, welke genetische informatie gedeeld moet worden met patiënten en of er actief gezocht moet worden naar pathogene mutaties. De opkomst van WGS beïnvloedt de morele verantwoordelijkheden van zorgprofessionals en vraagt om een bredere maatschappelijke discussie over 'personalized medicine'.

'Personalized medicine', ook wel 'precision medicine' of precisiegeneeskunde genoemd, heeft als doel patiënten een behandeling op maat te geven. Eén van de pijlers daarvan is het inzetten van genoombreed onderzoek om te bepalen welke therapie het geschiktst is ('whole genome sequencing' (WGS)).¹ WGS wordt bijvoorbeeld gebruikt in de oncologie om op tumorcelniveau vast te stellen welke aanknopingspunten ('targets') er zijn voor therapie.

Bij dergelijke toepassingen van WGS wordt naast het somatische DNA van de tumor ook het volledige DNA van de patiënt, de zogenoemde kiembaan, bepaald. Aangezien WGS in steeds meer behandeltrajecten wordt geïntegreerd, vinden genetische testen en resultaten hun weg naar de spreekkamer van verschillende medisch specialisten, waaronder cardiologen en oncologen. Hierdoor krijgen niet-genetische specialisten ook te maken met zogenoemde nevenbevindingen: resultaten die niet direct relevant zijn voor de primaire indicatie waarvoor WGS is aangevraagd, maar die beschouwd worden als 'bijvangst' van een brede en gevoelige test. Deze nieuwe situatie geeft een opvallend contrast met de praktijk zoals die tot vrij recent gebruikelijk was, waarbij genetisch onderzoek van de kiembaan behoorde tot het exclusieve domein van de klinisch geneticus en bovendien beperkt bleef tot één of enkele genen, ook wel aangeduid als 'panels'. De klinisch geneticus zorgde bij kiembaandiagnostiek voor uitgebreide counseling voorafgaand aan de test, zodat patiënten een geïnformeerde en weloverwogen keuze konden maken. In de toekomstige situatie zal dit allemaal deel uitmaken van het precision-medicineconsult: hierin worden eventuele nevenbevindingen van genoombreed onderzoek uitgelegd, samen met informatie die van directe betekenis is voor de eigenlijke diagnostiek of behandeling.

In dit artikel bespreken wij een aantal keuzes over nevenbevindingen waar artsen voor komen te staan. Deze keuzes raken aan verschillende ethische dilemma's. Een concrete oplossingsrichting is niet altijd voorhanden, maar kennis van de argumenten kan er wel aan bijdragen dat klinici beter geïnformeerd hun positie bepalen.

Indicatiestelling

WGS is niet bij iedere aandoening of bij iedere patiënt de meest passende test. Soms volstaat een 'klassieke' test waarbij slechts één of een aantal genen worden onderzocht. De Gezondheidsraad adviseert om een zo beperkt mogelijke test te kiezen.² Hiermee wordt de kans op nevenbevindingen beperkt, waardoor zowel de patiënt als de zorgverlener zich volledig kan richten op de eigenlijke diagnostiek of behandeling. De strategie om WGS zoveel mogelijk te mijden heeft echter ook nadelen. Om de optimale therapie vast te stellen bij een gepersonaliseerde kankerbehandeling is het bijvoorbeeld meestal noodzakelijk om het hele DNA te sequencen. Zo kunnen somatische mutaties in de tumor en kiembaanmutaties onderscheiden worden. Daarnaast kan met WGS het aantal mutaties in een tumor, de 'mutational load', worden bepaald, wat mede wordt gebruikt om vast te stellen of de patiënt baat zou kunnen hebben bij immunotherapie. Tot slot biedt WGS meer kansen voor wetenschappelijk onderzoek aangezien ook genen bestudeerd kunnen worden waarvan de precieze betekenis nog niet is opgehelderd.

Informed consent

Als het hele genoom wordt gesequencet, is het voor patiënten van belang dat zij geïnformeerd kunnen beslissen wat zij over eventuele nevenbevindingen willen vernemen. Bij voorkeur maken zij hun keuze vóórdat het materiaal onderzocht wordt, omdat anders het recht op niet-weten niet meer beschermd kan worden.¹ Om te voorkomen dat patiënten worden overvallen door een lange en diverse lijst aan mutaties die mogelijk gevonden kunnen worden bij genoombreed onderzoek, is voorgesteld die mutaties onder te verdelen in categorieën waaruit patiënten kunnen kiezen (tabel). Deze vorm van consent, die ook wel 'tiered consent'

wordt genoemd, doet recht aan het feit dat autonome patiënten verschillende voorkeuren hebben ten aanzien van nevenbevindingen en valt dus ethisch gezien te prefereren boven het alternatief waarin enkel de professional beslist over terugkoppeling.³ Door de keuzes in de vorm van categorieën aan te bieden is het bovendien mogelijk om te 'nudgen': patiënten kunnen in de richting worden gestuurd die naar medisch inzicht hun welzijn, en dat van hun familieleden, het meest bevordert, zonder dat dit hun keuzevrijheid aantast.⁴ Dit kan bijvoorbeeld door aan te geven dat bepaalde categorieën van nevenbevindingen worden teruggekoppeld tenzij de patiënt aangeeft dit niet te willen ('opt-out') en door andere categorieën niet aan te bevelen maar alleen terug te koppelen als de patiënt dit aangeeft ('opt-in').

categorie	beschrijving	voorbeeld
1	genmutatie die patiënt predisponeert voor aandoeningen die te voorkomen of te behandelen zijn	erfelijk mamma- of ovariumcarcinoom
2	genmutatie die patiënt predisponeert voor aandoeningen die (nog) niet te voorkomen of te behandelen zijn	ziekte van Huntington
3	genmutatie die geen directe gevolgen heeft voor de gezondheid van de patiënt, maar wel belangrijk kan zijn voor familieleden of (toekomstig) nageslacht	taaislijmziekte
4	genetische varianten waarvan de betekenis (nog) onduidelijk is	

Tabel 1
Verskillende categorieën genmutaties

Patiënten kunnen aangeven over welke mutaties zij al dan niet geïnformeerd willen worden na 'whole genome sequencing'³

Analyse van WGS-data

Ook als gekozen is voor WGS, betekent dat nog niet dat alle data die worden gegenereerd daadwerkelijk worden geanalyseerd. Ruwe data zijn namelijk alleen bruikbaar als ze eerst worden vertaald in 'leesbare' mutaties en vervolgens worden geduid als 'medisch relevant', 'irrelevant' of 'onduidelijk'. Voor de analyse van WGS-data zijn er daarom 3 mogelijkheden. Ook hierbij is het belangrijk om de patiënt vooraf op de hoogte te stellen van de gekozen analysestrategie en de keuzes van de patiënt zoveel mogelijk te respecteren.

Filteren Een eerste optie is om ervoor te kiezen de kans op nevenbevindingen zoveel mogelijk te beperken door een filter toe te passen. Alleen het deel van het genoom dat relevant is voor de klinische vraagstelling wordt dan geanalyseerd. De rest wordt niet zichtbaar gemaakt. Filters hebben duidelijke voordelen. Ze kunnen bijvoorbeeld van pas komen bij minderjarigen, die zelf niet de mogelijkheid hebben autonoom te beslissen of zij informatie over nevenbevindingen willen ontvangen of niet. Ook kunnen filters uitkomst bieden als patiënten vooraf hebben aangegeven geen nevenbevindingen terug te willen horen. In dat laatste geval voorkomt een filter dat professionals in gewetensnood raken wanneer ze een levensbedreigende mutatie ontdekken die zij niet mogen doorgeven aan de patiënt.

Actief zoeken Een tweede optie is om juist op zoek te gaan naar bepaalde mutaties in de kiembaan door actief te screenen op een lijst van aandoeningen.⁵ Nevenbevindingen zijn immers niet altijd ongewenst: soms kunnen bevindingen uit de kiembaan namelijk aanleiding geven tot vroegtijdige behandeling of preventie en daarmee potentieel levensreddend zijn. Bovendien kan dergelijke informatie weer gebruikt worden voor verder wetenschappelijk onderzoek naar de betreffende mutaties.⁶ Er kleven echter ook mogelijke risico's aan het delen van onzekere genetische informatie. Zo kunnen er complicaties optreden van profylactische operaties, terwijl die uitgevoerd worden vanwege mutaties waarvan de pathogeniciteit niet met voldoende zekerheid is vastgesteld.⁷

Middenweg Een derde optie is een middenweg bewandelen, door nevenbevindingen niet categorisch uit te sluiten maar er ook niet actief naar op zoek te gaan. Alleen incidenteel ontdekte nevenbevindingen worden dan met de patiënt gedeeld. Het nadeel van deze middenweg is dat het vinden van nevenbevindingen wordt overgelaten aan het toeval. Dit laat zich moeilijk rijmen met de opkomende consensus onder ethici, zorgverleners en wetenschappers dat het belangrijk is dat bepaalde medisch relevante nevenbevindingen die consequenties hebben voor behandeling of preventie aan de patiënt moeten worden gecommuniceerd, mits deze hiermee van tevoren akkoord is gegaan.⁸ Enerzijds moeten artsen dan uitleggen dat bepaalde toevalligerwijs ontdekte genetische informatie belangrijk is voor patiënten en hun familieleden, met de sterke aanbeveling om deze informatie te ontvangen en de familie hierover te informeren. Anderzijds moet daarbij dan worden vermeld dat de informatie niet zodanig belangrijk is om er

gericht naar te kijken. Dit is een dubbele boodschap, die patiënten niet altijd zullen begrijpen.

Verschuivende verantwoordelijkheden

Er komt veel af op artsen die WGS gebruiken of gaan gebruiken in de klinische praktijk. Het is een uitdaging om in de korte tijd van een consult recht te doen aan de veelheid aan informatie die uit de kiembaan kan worden gehaald en aandacht te besteden aan zowel de positieve als de negatieve gevolgen die deze informatie kan hebben voor patiënt en familie. Er is ook dringend behoefte aan ICT-toepassingen om patiënten vooraf te ondersteunen bij het maken van een geïnformeerde keuze en achteraf bij het duiden van de informatie en het informeren van familieleden over een medisch relevante genetische nevenbevinding. Grootschaligere invoering van genoombrede testen vraagt bovendien om herbezinning op de morele verantwoordelijkheden in het zorgproces om te voorkomen dat het gebruik van WGS het initiële behandeltraject of het onderzoek belemmert. Zo kan bijvoorbeeld niet van professionals worden gevraagd dat ze de familieleden van een patiënt één voor één gaan nabellen, zeker niet nu genoombreed onderzoek vaker wordt toegepast. Dat betekent dat het nodig kan zijn dat de zorgprofessional duidelijk maakt dat het waarschuwen van bloedverwanten mede tot de morele verantwoordelijkheden van de patiënt zelf behoort.⁹

Samenleving

De discussie over hoe omgegaan moet worden met genetische nevenbevindingen in de spreekkamer staat niet op zichzelf, maar raakt ook aan een aantal bredere maatschappelijke ontwikkelingen. Burgers komen namelijk niet alleen door nevenbevindingen vaker in aanraking met informatie over hun genetische constitutie. Sinds kort wordt bijvoorbeeld dragerschapsscreening voor recessieve aandoeningen aangeboden aan stellen met een kindervens (<https://www.dragerschapstest.nl>). Er doet zich daarbij een opvallende discrepantie voor: stellen kunnen zich wel laten testen voor recessieve, maar niet voor autosomaal dominante erfelijke aandoeningen; in elk geval vooralsnog niet. Dat is opmerkelijk aangezien ook autosomaal dominante aandoeningen gevolgen kunnen hebben voor reproductieve beslissingen. BRCA-dragerschap, waarvoor geen screening wordt aangeboden, kan bijvoorbeeld een reden zijn om gebruik te willen maken van embryoselectie. In de praktijk lijkt de gezondheidszorg in Nederland dus welwillend tegenover testen die van belang zijn voor het nageslacht of het krijgen van nageslacht, maar alleen als de uitslagen ervan geen directe consequenties hebben voor de gezondheid van de ouders. Bij de discussie over nevenbevindingen wordt juist benadrukt dat mutaties die predisponeren voor autosomaal dominante aandoeningen moeten worden teruggekoppeld.

Verder worden er steeds meer commerciële genetische testen aangeboden, soms zelfs genoombrede testen. In Nederland is dat weliswaar niet toegestaan, maar Nederlanders kunnen dergelijke testen wel eenvoudig laten uitvoeren door wangslimvlies op te sturen naar het buitenland.

Burgers krijgen dus steeds meer mogelijkheden om hun genetische constitutie te 'ontsluiten'. De houding van het zorgsysteem is hierbij enigszins ambigu: enerzijds lijkt er meer ruimte te komen voor dit soort testen, anderzijds is het officiële beleid nog overwegend beschermend. Deze insteek past bij de Nederlandse medische traditie die kritisch staat tegenover zogenoemde 'health checks', wat ook zichtbaar is in de juridische kaders voor bevolkingsonderzoek in de Wet op het Bevolkingsonderzoek.¹⁰ Terecht probeert de overheid en de medische beroepsgroep het individu te beschermen voor de eventuele negatieve gevolgen van genetische informatie. De maatschappij beweegt echter in snel tempo richting een situatie waarin de burger veel ruimer toegang heeft tot informatie over de eigen medische situatie. Zo besloten verschillende ziekenhuizen recent om patiënten meer of zelfs volledige toegang te geven tot hun eigen elektronische patiëntendossier. De discussie over nevenbevindingen kan niet los gezien worden van deze ontwikkelingen, maar vormt er juist een belangrijk onderdeel van.

Conclusie

Genoombreed onderzoek wordt steeds meer ingezet in de klinische praktijk. Daardoor komen diverse zorgprofessionals vaker in aanraking met ethische dilemma's die voorheen alleen in de spreekkamer van de klinisch geneticus aan bod kwamen. De beleidskeuzes die gemaakt dienen te worden vergen een zorgvuldige afweging van de autonomie en het welzijn van zowel patiënten als hun familieleden. Daarnaast is ook het perspectief van de samenleving van belang. Dat vraagt niet alleen om reflectie in de spreekkamer maar ook om politieke keuzes waarvoor een breder maatschappelijk debat nodig is, bijvoorbeeld over de vergoeding van kosten en hoe we als samenleving omgaan met de toegang tot voorzieningen zoals verzekeringen en hypotheeklen voor mensen met een verhoogd risico op erfelijke aandoeningen. In de discussie over nevenbevindingen komen de belangen van individu, familie en samenleving bij elkaar. Artsen hebben de nobele maar ook uitdagende taak om dit proces te begeleiden.

– Online artikel en reageren op ntvg.nl/D2087

– UMC Utrecht. Afd. Medical Humanities, Julius Centrum: drs. R.H.P. Wouters, arts-onderzoeker; prof.dr. A.L. Bredenoord, medisch ethicus. Afd. Medische Oncologie, Cancer Center: drs. R.M. Bijlsma, internist-oncoloog. NKI-AvL, afd. Medische Oncologie: prof.dr. E.E. Voest, internist-oncoloog.

- Contact: R.H.P. Wouters (r.h.p.wouters-2@umcutrecht.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: KWF Kankerbestrijding (UU2014-7469) financierde het onderzoek waar dit artikel uit voort is gekomen.
- Aanvaard op 14 maart 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D2087

Literatuur

1. Ploem C, Dondorp W, de Wert G, Hennekam R. [Invoering van next-generation sequencing in de zorg: wat betekent dat voor artsen en patiënten?](#) Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A6757 [Medline](#).
2. Gezondheidsraad. [Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg](#). Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.
3. Bredenoord AL, Onland-Moret NC, van Delden JJM. Feedback of individual genetic results to research participants: in favor of a qualified disclosure policy. Hum Mutat. 2011;32:861-7. [Medline doi:10.1002/humu.21518](#)
4. Thaler RH, Sunstein CR. Nudge: improving decisions about health, wealth, and happiness. Londen: Penguin Books; 2009.
5. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med. 2013;15:565-74. [Medline doi:10.1038/gim.2013.73](#)
6. Wouters RHP, Bijlsma RM, Frederix GWJ, et al. Is it our duty to hunt for pathogenic mutations? Trends Mol Med. 2018;24:3-6. [Medline doi:10.1016/j.molmed.2017.11.008](#)
7. Dondorp WJ, de Wert GMWR. The thousand-dollar genome: an ethical exploration. Eur J Hum Genet. 2013;21(Suppl 1):S6-26. [Medline doi:10.1038/ejhg.2013.73](#)
8. Mackley MP, Fletcher B, Parker M, Watkins H, Ormondroyd E. Stakeholder views on secondary findings in whole-genome and whole-exome sequencing: a systematic review of quantitative and qualitative studies. Genet Med. 2017;19:283-93. [Medline doi:10.1038/gim.2016.109](#)
9. Wouters RHP, Bijlsma RM, Ausems MGEM, van Delden JJM, Voest EE, Bredenoord AL. Am I my familys keeper? Disclosure dilemmas in next-generation sequencing. Hum Mutat. 2016;37:1257-62. [Medline doi:10.1002/humu.23118](#)
10. Gezondheidsraad. [Doorlichten doorgelicht: gepast gebruik van health checks](#). Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/05.