

Het 'duizend dollar genoom' in de gezondheidszorg

Een ethische verkenning

INLEIDING

Sinds het begin van dit millennium proberen wetenschappers een goedkope methode te ontwikkelen om de volgorde van de chemische bouwstenen (de 'basenparen') van het volledige genoom van afzonderlijke individuen snel en betrouwbaar te bepalen ('sequencing'). Dit is het 'duizend dollar genoom' gaan heten en de realisering lijkt nu in zicht te komen. Het eerste doel van dit project is het verkrijgen van nieuwe kennis. Nu is de kennis over de functies van specifieke fragmenten van het menselijk genoom en de betekenis van variatie daarbinnen nog beperkt. Als echter van een groot aantal individuen het volledige genoom beschikbaar komt, kan vergelijking daarvan een krachtig middel zijn om die kennis te vergroten. Naarmate die kennis toeneemt, zal het 'duizend dollar genoom' ook steeds belangrijker worden voor de gezondheidszorg. Dat is de tweede doelstelling. Als van een individu het volledige genoom 'gesequencet' is, kan het vervolgens geheel of gedeeltelijk worden geanalyseerd.

Deze persoonlijke genomische database kan dan worden gebruikt voor *personalised medicine*: op het individu en diens gezondheidsrisicoprofiel toegesneden preventieve, diagnostische en therapeutische interventies. Bij nog gezonden: leefstijladviezen; bij gezondheidsklachten: op specifieke subtypen van aandoeningen gerichte diagnostiek en prognostiek; bij zieken: op basis van voorspelde

respons geselecteerde medicatie (farmacogenetica) en andere vormen van therapie. Dit maatwerk kan pas volledig gestalte krijgen in een ‘proactief’ model van gezondheidszorg, waarin wordt begonnen met het in kaart brengen van gezondheidsrisico’s van mensen terwijl ze nog gezond zijn.

Op dit moment zijn pas de eerste stappen in deze richting gezet. Voor de preventie van veel voorkomende ziekten is de waarde van genetische risicoprofilering vooralsnog hypothetisch. Het is een hele uitdaging betrouwbaar te kunnen onderscheiden tussen individuen die wel en niet een significant groter of juist kleiner ziekterisico hebben. De voorspellende waarde van genetische risicoprofilering is vaak gering, ook omdat omgevingsfactoren veelal van grote invloed zijn. En het klinisch nut van genetische risicoprofilering hangt er vooral ook van af of mensen met een hoger risico door de kennis daarvan eerder geneigd zijn hun leefstijl aan te passen. Dat is allerm minst vanzelfsprekend. Toch is er alle reden proactief na te denken over de normatieve implicaties van ‘het duizend dollar genoom’.

GENOOMBREDE DIAGNOSTIEK

Met behulp van micro-arrays (DNA-chips) is het nu al mogelijk om delen van het genoom in één keer gericht te onderzoeken op voor de diagnostiek of prognostiek van bepaalde aandoeningen relevante vormen van genetische variatie. Als niet bekend is waar in het genoom de oorzaak van een medisch probleem moet worden gezocht, worden sinds kort ‘genoombrede’ arrays ingezet. Het is niet ondenkbaar dat zodra de kosten geen belemmering meer zijn, van iedere patiënt bij wie genetisch onderzoek nodig is, het volledige genoom (of om te beginnen het voor eiwitten coderende deel daarvan: het exoom) gesequencet wordt. *Whole genome sequencing* (WGS) betekent niet meer dan dat het volledige genoom op het niveau van afzonderlijke basenparen (de ‘raw data’) toegankelijk wordt gemaakt

voor diagnostische analyse. Bij die analyse kunnen vervolgens filters worden toegepast die er zoveel mogelijk voor zorgen dat alléén de voor de diagnostiek van een specifiek gezondheidsprobleem relevante informatie beschikbaar komt (*targeted analysis*). Maar als niet van tevoren duidelijk is naar welke genen precies moet worden gekeken, ligt voor de hand dat wordt gekozen voor een volledige analyse: *whole genome analysis* (WGA).

Niet-gezochte uitkomsten als complicatie

Het is onvermijdelijk dat genoombrede diagnostiek ook niet-gezochte informatie over gezondheidsrisico's aan het licht brengt, naast uitkomsten waarvan de betekenis nog onduidelijk is. Als het de aanleg voor een behandelbare of te voorkomen aandoening betreft, of informatie over dragerschap van recessieve aandoeningen die van belang is voor (verdere) reproductieve keuzes, zal dat door de betrokkenen vaak als zinvolle nieuwe kennis worden beschouwd. Maar als het gaat om ernstige onbehandelbare aandoeningen ligt dat vaak anders. Zulke informatie kan voor de betrokkenen negatieve gevolgen hebben van psychische en maatschappelijke aard – denk aan problemen bij het afsluiten van bepaalde verzekeringen.

Ter illustratie van het probleem werd onlangs gewezen op het gebruik van een bepaald type genoombrede array bij een kind met een onopgehelderde mentale retardatie, waarbij een zeldzame *de novo* (niet van de ouders geërfd) gendeletie aan het licht kwam, die een zeer hoge kans geeft op het Li-Fraumeni-syndroom. Dat is een vaak al vroeg in het leven optredende vorm van erfelijke kanker met verschillende tumoren in diverse organen. Er is geen effectieve behandeling voor dit ziektebeeld. Niet-gezochte bevindingen zijn in de geneeskunde natuurlijk geen nieuw verschijnsel. Wel is het zo dat genoombrede diagnostiek de kans op dergelijke uitkomsten sterk vergroot. Men zal dit zoveel mogelijk willen beperken door voor een gerichte benadering te kiezen (*targeted analysis*, met gebruik van

filters). Als echter onduidelijk is waar in het genoom de oorzaak van het probleem gezocht moet worden, zal men toch zo breed mogelijk willen kijken – hoe meer filters, hoe groter de kans dat het onderzoek niet tot een diagnose leidt.

Informed consent en het recht op niet-weten

Diagnostiek en screening vereisen de geïnformeerde toestemming (*informed consent*) van de patiënt. Bij genoombrede diagnostiek zal de patiënt geïnformeerd moeten worden over de mogelijke gevolgen van niet-gezochte uitkomsten. Alleen dan kan hij of zij (of de ouders voor hun kind) immers een weloverwogen beslissing nemen over het voorgestelde onderzoek. Weegt het gezondheidsbelang dat met het onderzoek is gemoeid wel of niet op tegen de kans op belastende of anderszins nadelige gezondheidsinformatie? Zeker als het zou gaan om volledige sequentieanalyse rijst echter de vraag of zo'n benadering volgens het klassieke model van *informed consent* wel realistisch is. Zal de complexiteit van die informatie en ook het feit dat heel veel nog onduidelijk of onzeker is, een weloverwogen keuze niet bij voorbaat in de weg staan?

Het kan zijn dat de betrokkenen wel over bepaalde niet-gezochte uitkomsten geïnformeerd willen worden, maar niet over alle. Bijvoorbeeld wel over een gezondheidsrisico dat door een tijdige interventie kan worden verminderd, maar niet over predisposities voor ernstige aandoeningen die niet te behandelen of te voorkomen zijn. Erkenning van zowel het recht op weten als op niet-weten houdt in dat men van tevoren de gelegenheid zou moeten krijgen om dergelijke keuzes te maken. Maar hoe dat precies zou moeten is nog niet zo duidelijk. Wellicht valt te denken aan een zogenoemd *generic consent*, waarbij de betrokkenen in antwoord op enkele algemene keuzevragen kunnen aangeven over welke soorten uitkomsten zij wel en niet willen worden geïnformeerd. Dat hier al snel dilemma's ontstaan laat zich raden. Dan rijst bijvoorbeeld de vraag of artsen

hun verantwoordelijkheid voor een aan hun zorg toevertrouwd kind nog wel kunnen nakomen als de ouders van tevoren hebben mogen aangeven dat ze géén informatie wensen over niet-gezochte maar voor de gezondheid van het kind mogelijk wel belangrijke uitkomsten van genoombrede diagnostiek.

Meedelen of achterhouden?

In diagnostiek verkregen klinisch relevante informatie moet aan de patiënt (of diens vertegenwoordigers) worden meegedeeld, behalve als hij of zij heeft laten weten die informatie niet op prijs te stellen. In uitzonderlijke situaties mag de hulpverlener gezondheidsinformatie achterhouden omdat er goede redenen zijn voor de vrees dat die informatie de patiënt ernstig nadeel zal berokkenen (de zogenaemde therapeutische exceptie). Bij toepassing van genoombrede diagnostiek kunnen soms situaties ontstaan waarin de vraag rijst of daarvan sprake is. Moet bijvoorbeeld de toevallige bevinding dat een meisje een zeer grote kans heeft later (erfelijke) borstkanker te krijgen worden meegedeeld? Bij een minderjarige is behalve mogelijk nadeel (psychosociaal, maatschappelijk) ook van belang dat meedelen een schending betekent van de toekomstige autonomie.

De overheersende consensus is dat kinderen niet predictief mogen worden getest op ernstige *late onset* ziekten, dus op ziekten die pas in de loop van het leven kunnen ontstaan, behalve als behandeling of preventie mogelijk is waarmee al op de kinderleeftijd moet worden gestart. Mag niet-gezochte informatie met dezelfde strekking dan wel worden meegedeeld? Maakt het een verschil dat die informatie er al is? Bovendien zal vaak gelden dat de informatie ook voor de ouders of andere bloedverwanten van groot belang kan zijn, ofwel vanwege hun eigen gezondheidsvooruitzichten, ofwel met het oog op voortplanting. Gaat het belang van het kind bij nog niet weten vóór het actuele gezondheidsbelang van moeder en tantes?

Het duizend dollar genoom en de rol van de arts

Al langer is er in de geneeskunde discussie over de vraag in hoeverre van artsen mag worden verwacht dat zij contact zoeken met in het verleden behandelde (of gecounselde) patiënten als nieuwe wetenschappelijke inzichten betere diagnostiek of prognostiek mogelijk maken van de aandoening waarvoor zij eerder onder behandeling waren. Aan de ene kant lijkt het vanzelfsprekend om dat te doen als de betrokkene daar gezondheidswinst van kan verwachten of op zijn minst een beter inzicht in zijn medische situatie. Aan de andere kant is niet gezegd dat de betrokkene die nieuwe informatie met alle mogelijke implicaties daarvan ook inderdaad wil krijgen, zelfs als dat inderdaad tot gezondheidswinst zou kunnen leiden.

De introductie van genoombrede diagnostiek maakt deze vragen alleen maar urgenter. Nieuwe inzichten kunnen maken dat in het medisch dossier van de patiënt bewaarde testuitkomsten in een nieuw licht komen te staan. Gegevens die aanvankelijk geen klinische relevantie leken te hebben, blijken dan mogelijk toch van belang te zijn voor de patiënt. (Wanneer) kan gesproken worden van een *duty to recontact*? Of is het beter patiënten aan te raden zelf regelmatig te informeren of er voor hen mogelijk relevante nieuwe kennis is?

GENOOMBREDE SCREENING

Veel pleitbezorgers van ‘geneeskunde op maat’ denken dat het verstandig is het volledige genoom van ieder individu in kaart te brengen; dit is immers een belangrijke voorwaarde voor een op de persoonlijke gezondheidsbehoeften toegesneden preventieve en curatieve gezondheidszorg. Omdat het zou gaan om een (systematisch) aanbod van geneeskundig onderzoek zonder dat daarvoor een aanleiding is in de vorm van een klacht of een belaste familiegeschiedenis, is er dan geen sprake van diagnostiek, maar van screening.

Ook hier is het onderscheid tussen sequencing en analyse van belang. Als bij screening naar meerdere mutaties gekeken moet worden, kan sequencing van het hele genoom op termijn goedkoper zijn dan afzonderlijke tests. Met filters is een partiële analyse mogelijk. De ruwe data kunnen na volledige of partiële analyse beschikbaar blijven voor nadere analyse op ieder moment in het verdere leven.

De volgende paragraaf schetst de implicaties van genoombrede screening op verschillende momenten van de levensas/-cyclus.

Genoombrede screening van volwassenen

Bij wijze van *proof of principle* berichtten Amerikaanse artsen en onderzoekers onlangs over het sequencen en analyseren van het 'persoonlijk genoom' van een veertigjarige man. Deze had een familiegeschiedenis van hart- en vaatziekten en vroege plotselinge sterfte, maar had zelf geen klachten of ziekteverschijnselen. De uitkomsten omvatten zeldzame varianten in genen geassocieerd met vroege hartdood en een verhoogde gevoeligheid voor het krijgen van een hartinfarct, maar ook genmutaties geassocieerd met niet in de voorgeschiedenis bekende ziekten, dragerschap van recessieve aandoeningen, farmacogenetische informatie en informatie over een grotere kans op veel voorkomende ziekten, waaronder diabetes type 2. Het doel was te laten zien dat het in kaart brengen van *personal genomes* klinisch betekenisvolle informatie kan opleveren. Tegenover de mogelijke voordelen van het in kaart brengen van *personal genomes* staan de nadelen van 'bijkomende' informatie die voor de betrokkenen belastend en schadelijk kan zijn.

Men zou kunnen focussen op het krijgen van informatie over dragerschap van ziekten die men zelf niet heeft, maar wel aan het nageslacht kan doorgeven. Daarbij gaat het (vooral) om (geslachtsgebonden of autosomaal) recessief overervende ziekten. Autosomaal recessieve aandoeningen leiden alleen tot ziekte als man en vrouw allebei

drager zijn van die aandoening. Dan is de kans op een kind met die ziekte één op vier. Wie dat tijdig weet, kan er rekening mee houden. Behalve aan afzien van het krijgen van kinderen, valt te denken aan prenatale diagnostiek of aan voortplanting via in-vitrofertilisatie (ivf) in combinatie met embryoselectie door preïmplantatie genetische diagnostiek (pgd). De Gezondheidsraad heeft bepleit te onderzoeken of preconceptionele screening kan worden aangeboden aan mensen in de reproductieve leeftijd bij een aantal frequent voorkomende ziekten, zoals cystische fibrose en hemoglobinoopathiën. Maar inmiddels werken Amerikaanse onderzoekers al aan een dragerschapstest voor meer dan vierhonderd recessief erfelijke aandoeningen tegelijk om deze aan te bieden aan paren met een kinderwens.

Wie zijn volledige kans op het doorgeven van recessieve aandoeningen wil kunnen vergelijken met een even volledige uitdraai van mogelijk corresponderende risico's bij zijn partner, heeft uiteindelijk aan minder dan een mutatiegerichte analyse van het volledige genoom niet genoeg. Critici betwijfelen hoe betrouwbaar zo'n test voor al die aandoeningen tegelijk eigenlijk is. Fout-positieve uitslagen kunnen leiden tot onnodige ongerustheid en onnodige beslissingen om af te zien van voortplanting. En creëert zo'n screeningsaanbod geen enorme druk op aanstaande ouders?

Als *whole genome sequencing* een goedkope manier wordt om *all carrier status risks* in kaart te brengen, zullen filters nodig zijn om de analyse tot die dragerschaprisico's te beperken. Maar in het door voorstanders van groot-schalige WGA geschetste scenario rijst de vraag waarom men dat eigenlijk zou doen.

Genoombrede screening van pasgeborenen

Sommige commentatoren denken dat het verstandig is om het volledige genoom van individuen al in kaart te brengen in het kader van de bestaande hielprikscreening. Er is dan

vanaf de geboorte genetische informatie beschikbaar die te gebruiken is voor op het individu toegesneden preventie en gezondheidsbevordering. Mede gezien de aanzuigende werking van *personalised medicine* ziet de Amerikaanse *President's Council on Bioethics* de introductie van genoombrede neonatale screening als onvermijdelijk (al is zij daarover kritisch).

Wat de precieze verhouding tussen voor- en nadelen ook moge zijn – dat hangt af van het werkelijkheid worden van het ideaal van geneeskunde op maat –, het in kaart brengen van het volledige genoom van pasgeborenen is in strijd met het principe van respect voor de toekomstige autonomie van het kind. Er zal immers van alles gevonden worden dat voor de gezondheid van het kind nog helemaal niet van belang is, maar dat wel grote gevolgen kan hebben voor zijn of haar latere leven. Door daar ongevraagd naar op zoek te gaan kan men het kind niet alleen schade berokkenen, maar berooft men het ook van de mogelijkheid om later zelf te beslissen wat het over zijn of haar genoom wil weten. Denk bijvoorbeeld aan informatie over dragerschap van ernstige, monogenetische, *late onset* aandoeningen zoals de ziekte van Huntington of de erfelijke vorm van de ziekte van Alzheimer. De informatie kan ook betrekking hebben op andere, mede door genetische factoren bepaalde eigenschappen, waaronder gedrag, persoonlijkheid en cognitie. Dat zijn stuk voor stuk complexe eigenschappen met een erfelijke component waarvan nog weinig bekend is. Het gevaar bestaat dat onvolledige kennis over mogelijk relevante genetische kenmerken door ouders gebruikt gaat worden in hun keuzes rond de opvoeding.

Zoals gezegd is het uitgangspunt dat kinderen niet mogen worden getest op dragerschap van ziekten die zich pas in de volwassenheid openbaren, tenzij er behandelingen of vormen van preventie bestaan die al tijdens de kinderjaren moeten worden gestart om het beloop van de ziekte te kunnen veranderen. Als zulke interventies ontbreken, heeft het kind van een 'positieve' uitslag immers vooral

nadeel te verwachten. Bovendien: als die informatie er eenmaal is, kan hij of zij later niet zelf meer kiezen tussen weten en niet-weten. Dat betekent een schending van wat met een term van Feinberg wordt aangeduid als de *anticipatory autonomy rights* van het kind of het recht van het kind op ‘een open toekomst’.

Het idee om bepaalde informatie achter te houden (niet aan de ouders te verstrekken maar wel te bewaren) tot het moment waarop het kind zelf kan besluiten wat het wel of niet wil weten lost het probleem niet op. Hoe te voorkomen dat het kind die informatie ongewild (en onbedoeld) toch krijgt? Het lijkt zinvoller om met filters te voorkomen dat informatie beschikbaar komt. Uiteraard is verdere reflectie nodig over de vraag waar die filters dan moeten worden geplaatst. Een actuele vraag is vooral: moet de hielprik beperkt blijven tot goed behandelbare ziekten? Of is het verantwoord pasgeborenen ook te screenen op niet-behandelbare aandoeningen van de vroege kinderleeftijd, zodat ouders rekening kunnen houden met een eventueel herhalingsrisico op het krijgen van een kind met een ernstige erfelijke ziekte of handicap?

Genoombrede prenatale diagnostiek en screening

Ook op het gebied van de prenatale diagnostiek en screening is er een tendens naar steeds bredere tests, zoals blijkt uit het volgende.

Genoombrede prenatale diagnostiek

Genoombrede – op array-comparative genomic hybridization (array-CGH) gebaseerde – tests worden al in de prenatale diagnostiek gebruikt, bijvoorbeeld ter opheldering van onbegrepen afwijkende uitkomsten bij het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO), rond de twintigste week van de zwangerschap. De doelstelling is vergelijkbaar met die van het in de paragraaf ‘Genoombrede diagnostiek’ (vanaf p. 74) besproken postnatale gebruik van genoombrede diagnostiek ter opheldering van de genetische achter-

grond van bijvoorbeeld een onbegrepen mentale retardatie. Ook hier kan op termijn een volledige sequentieanalyse plaatsvinden. De context is wel een andere. Genoombrede diagnostiek bij onbegrepen uitkomsten van het SEO maakt het mogelijk de zwangere vrouw (en haar partner) beter te informeren over de aard en ernst van een eventuele aandoening bij haar nog ongebooren kind. Tegelijk kan dit leiden tot uitkomsten die de beslissing waar de zwangere (of het paar) vervolgens voor staat alleen maar moeilijker maken, bijvoorbeeld als een milde afwijking wordt gevonden of een afwijking die niet altijd tot ernstige ziekteverschijnselen leidt.

Genoombrede prenatale screening

Intussen wordt ook gesproken over het gebruik van array-CGH als alternatief voor het bestaande microscopische chromosoomonderzoek (karyotypering) bij zwangeren die uitsluitend vanwege een verhoogde kans op downsyndroom of andere trisomieën een vlokcentest of vruchtwaterpunctie hebben ondergaan. Verschil met de hierboven genoemde situaties (opheldering onduidelijke SEO-uitkomst) is dat er bij deze groep geen specifieke aanleiding is om zo breed te kijken.

Zolang invasieve procedures (vlokcentest, vruchtwaterpunctie) nodig zijn om foetaal onderzoeksmateriaal te verkrijgen, zullen de daaraan verbonden kosten en het risico van een miskraam een belangrijke beperkende factor blijven. Er wordt echter hard gewerkt aan de ontwikkeling van niet-invasieve prenatale tests gebaseerd op foetaal DNA in matернаal bloed. Als die technologie bruikbaar is voor genoombreed onderzoek, kan men genoombrede tests al vroeg in de zwangerschap als risicovrije *one step screening* aan alle zwangeren aanbieden.

Naar de vraag of zwangeren zo'n genoombrede test ook zouden willen, is nog vrijwel geen onderzoek gedaan. Maar het moge duidelijk zijn dat ook hier indringende normatieve vragen rijzen. De rechtvaardiging van het prena-

tale screeningsaanbod is het verschaffen van reproductieve keuzemogelijkheden (zinvolle handelingsopties) die de betrokkenen anders niet zouden hebben gehad.¹ Maar de vraag wat precies de reikwijdte van dat aanbod zou moeten zijn, is daarbij tot nu toe niet aan de orde gesteld. De net besproken ontwikkelingen maken discussie daarover echter onvermijdelijk. Voor welke aandoeningen moet prenatale screening worden aangeboden en wie moet dat bepalen? Hoe breder de test en hoe diverser de mogelijke uitkomsten, hoe lastiger het wordt de zwangere in staat te stellen tot werkelijke *informed consent*.

Critici vrezen dat er straks bij zo goed als elke zwangerschap wel een bevinding kan zijn die de zwangere voor een abortusbeslissing stelt, met als paradoxale uitkomst dat ‘the quest for a healthy baby could cause parents to have no baby at all’. Maar aanstaande ouders zullen vermoedelijk toch vaak besluiten het kind te krijgen, ook als ze prenataal over (mogelijk) zwakke plekken in diens genoom geïnformeerd zijn. De meeste zwangerschappen zijn immers gewenst en ‘kostbaar’. Maar juist hierdoor ontstaat een in deze context nieuw en tot nu toe miskend probleem: verdere verbreding op basis van *whole genome sequencing and analysis* (WGSA) betekent dat kinderen worden geboren van wie het volledige genoom al in kaart is gebracht. Hier rijzen dan dezelfde bezwaren die tegen het in kaart brengen van het volledige genoom van pasgeborenen zijn ingebracht.

VERTROUWDE KADERS ONDER DRUK

In een vroeg commentaar bij ‘het duizend dollar genoom’ schreef de Amerikaanse ethicus en jurist Robertson dat WGSA leidt tot ‘the same ethical, legal, and social issues that now arise with our more fragmentary knowledge of the genome and our more limited genotyping ability’.² Dit is ongetwijfeld voor een deel juist. Problemen rond niet gezochte en mogelijk niet gewenste bevindingen, de haal-

baarheid van *informed consent*, wel of niet predictief testen van kinderen enzovoort, doen zich ook nu al voor. Zo beschouwd, is het vooral een kwestie van schaal. Maar wat als een ethisch of juridisch relevante vraag of overweging wordt gezien, hangt mede af van de normatieve kaders die het perspectief vormen van waaruit we gewend zijn bepaalde kwesties te thematiseren. De eerder geschetste ontwikkelingen schudden die kaders op en zetten ze onder druk. Dat maakt dat het niet bij voorbaat vanzelfsprekend is hoe met de implicaties van de in dit signalement beschreven ontwikkelingen moet worden omgegaan.

Diagnostiek met bijvangst of screening met diagnostische aanleiding?

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

Dat laatste is van belang voor de vraag vanuit welk perspectief naar de aanvaardbaarheid van (het aanbieden van) zulk onderzoek moet worden gekeken. Gaat het om diagnostiek met onvermijdelijke bijvangst? Dan is de beslissende vraag of de gekozen benadering de beste manier is

om het gezondheidsprobleem in kwestie op te helderen en zal een pragmatische oplossing moeten worden gevonden voor het hanteren van verdere informatie die het onderzoek oplevert. Maar kan men nog van bijvangst spreken als daarmee nagenoeg *alle* uitkomsten van het onderzoek bedoeld worden? Is het misschien beter te spreken van genoombrede screening met een diagnostische aanleiding?

Die formulering is niet zomaar een semantische kwestie. Het laat zien dat de vertrouwde grenzen tussen deze verschillende vormen van medisch onderzoek onder druk komen te staan, met mogelijke gevolgen voor de normatieve beoordeling. Als het hier (ook) gaat om een vorm van screening, moet dergelijk onderzoek dan niet worden beoordeeld vanuit het normatieve kader dat voor screening is ontwikkeld (zie verderop)? Zou men niet in ieder geval de vraag moeten stellen of het belang dat de te onderzoeken persoon heeft bij opheldering van diens initiële probleem opweegt tegen de mogelijke nadelen van genooombreed onderzoek? Is dat een afweging die men aan de patiënt zelf kan overlaten? Ook als dat zo is, kan het verschil tussen een ‘diagnostiekperspectief’ en een ‘screeningsperspectief’ gelegen zijn in de nadrukkelijkheid waarmee de patiënt op die afweging wordt gewezen.

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

Genoombrede screening in het licht van het bestaande normatieve kader

Voorwaarden voor verantwoorde screening zijn in de jaren zestig geformuleerd door Wilson en Jungner en zijn later door onder andere de Gezondheidsraad verder ontwikkeld.^{3, 4} Hoe past genoombrede screening in dit normatieve kader? Met genoombrede screening wordt hier bedoeld: het in kaart brengen van het volledige genoom (uiteindelijk op basis van een volledige sequentieanalyse). Om de discussie niet meteen lastiger te maken dan nodig is, gaan we hieronder uit van het scenario waarin dat een routineaanbod zou zijn voor (jong-)volwassenen. Specifieke vragen die te maken hebben met neonatale screening en screening van foetussen komen later aan de orde.

Aan de *eerste* voorwaarde, dat screening gericht moet zijn op een belangrijk gezondheidsprobleem, kan strikt genomen niet worden voldaan, omdat er geen sprake is van op een specifieke aandoening (of aandoeningen) gerichte screening. Om die reden is er ook sprake van spanning met andere voorwaarden uit het normatieve kader. Om te beginnen de vraag naar het nut voor de leden van de doelgroep – de *tweede* voorwaarde. Een deel van de uitkomsten zal bestaan uit informatie die kan leiden tot gezondheidswinst of zinvolle handelingsopties, bijvoorbeeld in de vorm van leefstijlaanpassing of reproductieve keuzes.

Maar onvermijdelijk zal het regelmatig gaan om belastende en voor de betrokkenen mogelijk nadelige informatie. Hoe moet dan worden beoordeeld of de voordelen voor de te onderzoeken personen in voldoende mate opwegen tegen de nadelen? Aan de kant van de nadelen moet ook worden gedacht aan de mogelijke gevolgen van onvolkomen testmethoden, waaronder onnodige ongerustheid ten gevolge van fout-positieve uitkomsten, en onterechte geruststelling veroorzaakt door fout-negatieve uitkomsten. Vandaar de eis dat er sprake moet zijn van een betrouwbaar en valide instrument – de *derde* voorwaarde. Omdat een genoombrede analyse betrekking heeft op zeer

uiteenlopende, al dan niet goed begrepen, meer of minder zeldzame gezondheidseffecten, valt op de vraag naar de validiteit van de testmethode en de voorspellende waarde van de uitkomsten geen eenduidig antwoord te geven.

De vierde voorwaarde is dat deelname aan screening gebaseerd moet zijn op een *informed consent*. Welnu, meer dan een *generic consent* lijkt niet haalbaar (zie eerder). Is dat genoeg voor een weloverwogen keuze? Met name aan het 'recht op niet-weten' zal in deze benadering niet gemakkelijk gestalte te geven zijn. De vijfde en laatste voorwaarde betreft de doelmatigheid van het screeningsaanbod gezien de inzet van collectieve middelen. Er moet een gunstige verhouding zijn tussen de opbrengst, in termen van gezondheidswinst of andere zinvolle handelingsopties, en de netto kosten. Aan de kant van de kosten moet niet alleen naar de sequencing worden gekeken, maar ook naar de kosten van de analyse, de counseling en naar de kosten van vervolgonderzoek en interventies, net zo goed als naar eventuele besparingen, bijvoorbeeld als gevolg van tijdige preventie (leefstijlaanpassing) of meer gerichte inzet van geneesmiddelen. Omdat over al die factoren nog nauwelijks iets te zeggen valt, kan aan deze eis vooralsnog niet worden voldaan.

Ongerichte screening, klinische check of recht op informatie?

Als het in kaart brengen van *personal genomes* als een vorm van screening moet worden beschouwd, is duidelijk dat het ongerichte karakter van een dergelijk aanbod tot spanning leidt met het zojuist besproken kader. Maar niet alle deelnemers aan de discussie zijn ervan overtuigd dat vanuit dat perspectief naar deze ontwikkeling moet worden gekeken. Er zijn twee concurrerende perspectieven. In de eerste plaats dat van het ideaal van geneeskunde op maat zelf. De gedachte dat een nadrukkelijke rechtvaardiging nodig is voor het ongevraagd aanbieden van voorspellend medisch onderzoek aan mensen die nog geen klachten of

andere redenen hebben om zulk onderzoek te (willen) ondergaan, verliest haar vanzelfsprekendheid voor wie er al bij voorbaat van uitgaat dat het in ieders belang is zijn of haar gezondheidsrisico's te kennen. Geredeneerd vanuit het ideaal van geneeskunde op maat is iedereen van wieg tot graf patiënt. Daarmee verliest het onderscheid tussen screening en patiëntenzorg zijn betekenis. Die (medicaliserende) manier van kijken heeft intussen wel tot gevolg dat een belang wordt geconstrueerd (het belang van de patiënt bij goede zorg) dat de discussie over de zin van het in kaart brengen van het volledige genoom al meteen een bepaalde kant op stuurt.

Maar er is nog een manier van kijken, die onder meer door commerciële aanbieders van genetische tests wordt gepropageerd en die op zichzelf prima met de vorige kan samengaan: mensen die dat willen, zouden kennis over zichzelf moeten kunnen verwerven en daarin niet onnodig behoren te worden belemmerd. Vanuit dat perspectief vormt het normatieve kader en met name de eis dat van tevoren vast moet staan dat de voordelen van het ondergaan van medisch onderzoek duidelijk opwegen tegen altijd ook aanwezige nadelen, een problematische vorm van paternalisme. Waarom zou de betrokkene, mits uiteraard goed geïnformeerd, daar niet zelf over mogen beslissen?

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

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

van screening zijn verweven met uiteenlopende normatieve *frameworks*.

De primair op gezondheidswinst gerichte niet-reproductieve screening (denk onder andere aan het bestaande landelijke bevolkingsonderzoek op borstkanker) heeft haar wortels in de publieke gezondheidszorg: collectieve voorzieningen gericht op het terugdringen van ziektelast. Hierbij liggen het nut voor de samenleving en het nut voor het individu over het algemeen in elkaars verlengde. Streven naar een hoge positieve respons op het screeningsaanbod wordt daarbij zeker niet als problematisch gezien, zolang maar sprake is van vrijwillige deelname op basis van *informed consent*. In Nederland geldt die voorwaarde ook voor de neonatale screening (hielprík). Het denken over reproductieve screening daarentegen heeft sterke wortels in de context van de individuele genetische counseling en erfelijkheidsadvísing.

Normatief gesproken is dat een andere wereld, met een sterk accent op het hoogstpersoonlijke karakter van voortplantingsbeslissingen (met name: de beslissing om de zwangerschap wel of niet uit te dragen) en op het ideaal van professionele non-directiviteit. De eigen goed geïnformeerde keuze van de betrokkenen is hier niet slechts een belangrijke randvoorwaarde; het mogelijk maken van die keuze is het doel van de screening zelf. Een belangrijk verschil is ten slotte dat, terwijl niet-reproductieve screening op aandoeningen waarvoor geen behandeling of preventie bestaat als problematisch wordt gezien, reproductieve screening juist vooral op dergelijke aandoeningen is gericht.

De normatieve kaders voor reproductieve en niet-reproductieve screening konden tot nu toe zonder veel problemen naast elkaar bestaan, omdat het ging om werelden die elkaar niet raakten. Dat lijkt te gaan veranderen, zoals uit het volgende blijkt.

Spanning tussen normatieve kaders in de screening van pasgeborenen

Een eerste overlap is aan de orde in de discussie over uitbreiding van de neonatale screening met aandoeningen van de vroege kinderleeftijd waarvoor geen behandeling of preventie bestaat. Aangezien het belangrijkste motief voor die uitbreiding het informeren van de ouders over het herhalingsrisico is, krijgt de van oudsher op de gezondheid van het kind gerichte hielprik er een reproductieve doelstelling bij. Daarmee ontstaat overlap tussen de bovengenoemde normatieve kaders. Terwijl de traditionele doelstelling van de neonatale screening prima te rijmen is met een zo nodig directieve opstelling jegens ouders die hun kind niet zouden willen laten screenen, gaat het bij uitbreiding van het pakket althans voor een deel om een aanbod dat ouders niet mag worden opgedrongen. Het gevaar bestaat dat die boodschappen door elkaar gaan lopen.

Spanning tussen normatieve kaders bij het in kaart brengen van personal genomes als routineaanbod bij het bereiken van de volwassenheid

In één test zou zowel informatie worden verzameld over vermijdbare reproductieve risico's als informatie die voor de eigen gezondheidsvooruitzichten van belang is. Goed denkbaar is dat het in kaart brengen van *personal genomes* (mede) het karakter krijgt van een *public health*-instrument. Niet alleen zal van mensen worden verwacht dat ze relevante gezondheidsinformatie over zichzelf willen verkrijgen, maar ook dat ze die kennis vervolgens zullen gebruiken om hun gezondheidsvooruitzichten waar mogelijk te verbeteren. Dan rijst de vraag hoeveel ruimte er nog is om heel anders om te gaan met informatie die van belang is voor reproductieve keuzes, waaronder informatie over dragerschap van recessieve aandoeningen.

*Spanning tussen normatieve kaders bij genoombrede
prenatale diagnostiek en screening*

Is het wel aanvaardbaar om het volledige genoom van toekomstige kinderen, inclusief alle mogelijke informatie over pas later in het leven te verwachten gezondheidsproblemen, al voor de geboorte in kaart te brengen? Hoe kan rekening worden gehouden met de belangen van het toekomstige kind? Dat het kind nog geboren moet worden, is niet relevant. De belangen van de toekomstige persoon kunnen immers al tijdens de zwangerschap (en zelfs daarvoor al) worden geschaad. Een adequate ethische analyse vereist dat over de aanvaardbaarheid van genoombrede prenatale diagnostiek of screening ook wordt nagedacht vanuit het perspectief van het voor testen van kinderen relevante normatieve kader. Maar hoe zou men dit handen en voeten moeten geven als de betreffende informatie van belang kan zijn voor een geïnformeerde beslissing van de zwangere over het al dan niet uitdragen van de zwangerschap? (In hoeverre en onder welke voorwaarden) kan het gebruik van filters bij de analyse hier een oplossing bieden?

Vervaging van de grens tussen zorg en onderzoek

Het pleidooi voor verdere uitbreiding van de neonatale screening komt deels van onderzoekers die verwachten dat grootschalige screening van pasgeborenen op allerlei zeldzame aandoeningen een belangrijke bijdrage kan leveren aan het ophelderen van de oorzaken van die ziekten en het ontwikkelen van behandelingen. Het belang van dergelijk onderzoek (voor de samenleving, voor kinderen die in de toekomst mogelijk van de resultaten van het onderzoek kunnen profiteren) is evident. Maar is dat een geldige reden voor het uitbreiden van de screening van pasgeborenen? Volgens de pleitbezorgers van deze benadering is dat geen vraag. Het klassieke uitgangspunt, dat screening van pasgeborenen in het belang moet zijn van het kind zelf, zien zij als een barrière die de wetenschappelijke vooruitgang in de weg staat – het verkrijgen van een zo groot mo-

gelijke onderzoekspopulatie lijkt het primaire doel van het pleidooi voor verbreding te zijn.

Direct na de screening is de volgende stap het betrekken van kinderen met specifieke genotypes in een grootschalige onderzoeksregistratie (genetische database, biobank), met behulp waarvan onderzoek naar genotype-fenotype correlaties kan worden gedaan. Over de voorwaarden waaronder kinderen (met het *proxy consent* van de ouders) in biobankonderzoek mogen worden betrokken, is de discussie nog gaande. Waar het hier echter vooral om gaat, is dat niet goed meer te zien is waar screening (gezondheidszorg) ophoudt en waar wetenschappelijk onderzoek begint. Ook bij andere vormen van diagnostiek en screening rijst de vraag of de tendens in de richting van steeds bredere tests niet mede wordt bepaald door het belang van het verkrijgen van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Zolang het daarbij gaat om een bijkomende doelstelling die niet zelf bepalend is voor de reikwijdte van de test, hoeft dat geen probleem te zijn. De bovenstaande discussie laat echter wel zien dat de doelstellingen van zorg en wetenschap gemakkelijk door elkaar kunnen lopen.

CONCLUSIES

Ook al is het een open vraag of alle met het ideaal van geneeskunde op maat verbonden verwachtingen uiteindelijk zullen worden ingelost, de ontwikkelingen die in deze bijdrage besproken worden, lijken verreikende gevolgen te kunnen hebben, voor individuen en voor de samenleving als geheel.

Genoombrede diagnostiek kan zinvolle informatie opleveren over onbegrepen ziektebeelden en een betere prognose en behandeling van patiënten mogelijk maken. Maar daarbij zal onvermijdelijk ook allerlei niet gezochte en voor de patiënt (en diens bloedverwanten) mogelijk belastende of zelfs schadelijke informatie aan het licht ko-

men. De vraag rijst onder welke voorwaarden dergelijke diagnostiek verantwoord kan zijn. Het is nog onvoldoende duidelijk hoe in dit verband betekenisvolle *informed consent* mogelijk is, hoe daarbij gestalte kan worden gegeven aan het 'recht op niet-weten' en hoe op een verantwoorde manier met alle verkregen informatie kan worden omgegaan. Als het gaat om genoombrede diagnostiek bij kinderen worden die vragen nog klemmender.

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

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

Ook als voortschrijdende kennis dat argument in de toekomst sterker maakt dan het nu is, blijft de vraag of het

bedoelde voordeel wel opweegt tegen mogelijke schade als gevolg van belastende informatie of informatie die anderszins negatief kan uitpakken voor het kind in kwestie. Belangen van derden, waaronder de wens van de ouders om zoveel mogelijk over de genetische *make-up* van hun kind te weten te komen, of de belangen van wetenschappelijk onderzoek mogen in die afweging in ieder geval niet de doorslag geven.

Het in kaart brengen van het volledige genoom van toekomstige kinderen kan een onbedoeld gevolg zijn van met het oog op eventuele abortusbeslissingen aangeboden genoombrede diagnostiek en screening in de zwangerschap. De vraag is wat de mogelijke schending van de ‘anticiperende autonomie-rechten’ van het kind moet betekenen voor de aanvaardbaarheid van genoombrede prenatale tests. De vragen die de mogelijke toepassingen van het duizend dollar genoom oproepen, zijn niet allemaal nieuw, al geldt dat wel voor de schaal van de uitdagingen. Maar nog belangrijker is wat er gebeurt met de vertrouwde normatieve kaders van waaruit we gewoon zijn dergelijke vragen te thematiseren en te beantwoorden. Ze staan onder druk, gaan elkaar overlappen of door elkaar heen lopen. Ten opzichte van de hier besproken ontwikkelingen lijken ze hun ordenend vermogen en richtinggevend karakter althans voor een deel te verliezen. Hoewel sommige van de besproken ontwikkelingen vanuit het perspectief van die kaders problematisch zijn, is er ook ruimte voor de vraag of en in hoeverre herziening of herijking van die kaders nodig is, willen ze in toekomst richting kunnen blijven geven aan de toepassing van wetenschappelijke kennis in de gezondheidszorg.

Deze bijdrage is een samenvatting van het door de auteurs voor de Gezondheidsraad geschreven *Signalement: Het ‘duizend dollar genoom’: een ethische verkenning*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010. De paragraaf over genoombrede screening van IVF-embryo’s is hier geschrapt. Een uitvoe-

rige literatuurlijst is opgenomen in het Signalement (zie www.gr.nl). Het onderzoek vond deels plaats in het kader van een project van het CSG/Centre for Society and the Life Sciences (projectnr. 70.1.070).

NOTEN

- 1 *Prenatale screening*, Den Haag 2001, Gezondheidsraad.
- 2 J.A. Robertson, The \$ 1000 genome: ethical and legal issues in whole genome sequencing of individuals. In: *American Journal of Bioethics* 3(2003), p. W-1F1.
- 3 J.G.M. Wilson & G. Jungner, *Principles and practice for screening of disease*, Geneva 1968, World Health Organization.
- 4 *Genetische screening*, Den Haag 1994, Gezondheidsraad.