

IEDERS GENENPAKKET KAN IN KAART WORDEN GEBRACHT, MAAR WAT DOE JE MET DIE KENNIS?

Tijd niet rijp voor gen- onderzoek zonder hulpvraag

Door iemands genenpakket te ontrafelen kennen we de kans dat iemand een genetische aandoening zal krijgen. Over de vraag of je die kennis moet ontwikkelen, en zo ja, onder welke voorwaarden en welke ethische consequenties daaraan zitten, wordt in de VS en in Europa verschillend gedacht.

Next generation sequencing (NGS) is in opmars. Maar als de complete volgorde van de basenparen A, T, C en G eenmaal is bepaald – dat kan tegenwoordig snel en goedkoop –, is vervolgens de vraag of je kiest voor een smalle of een brede analyse daarvan.

Volgens de European Society of Human Genetics (ESHG) moet de analyse niet breder zijn dan nodig is om de hulpvraag van de patiënt te beantwoorden. Dat beperkt ook de kans op nevenbevindingen.

Het American College for Medical Genetics and Genomics (ACMG) vindt echter dat het belang van de patiënt een bredere analyse vereist. Ongeacht de specifieke hulpvraag die de aanleiding is om de test te doen, zou bij de analyse van de ruwe genomdata altijd meteen moeten worden gekeken naar zo'n zestig pathogene genvarianten die betrokken zijn bij (vooral) erfelijke vormen van kanker en hart- en vaatziekten. Het zou wel moeten gaan om aandoeningen die actionable zijn, dat wil zeggen: waarvoor primaire en/of secundaire preventie mogelijk is. Denk aan

periodiek medisch onderzoek, preventieve chirurgie (bijvoorbeeld mastectomie), of farmacotherapie.

De Franse vereniging voor predictieve en gepersonaliseerde geneeskunde (SFMPP) bepleitte onlangs een soortgelijk routinematig onderzoek bij volwassen patiënten naar erfelijke risicofactoren voor een aantal vormen van kanker.

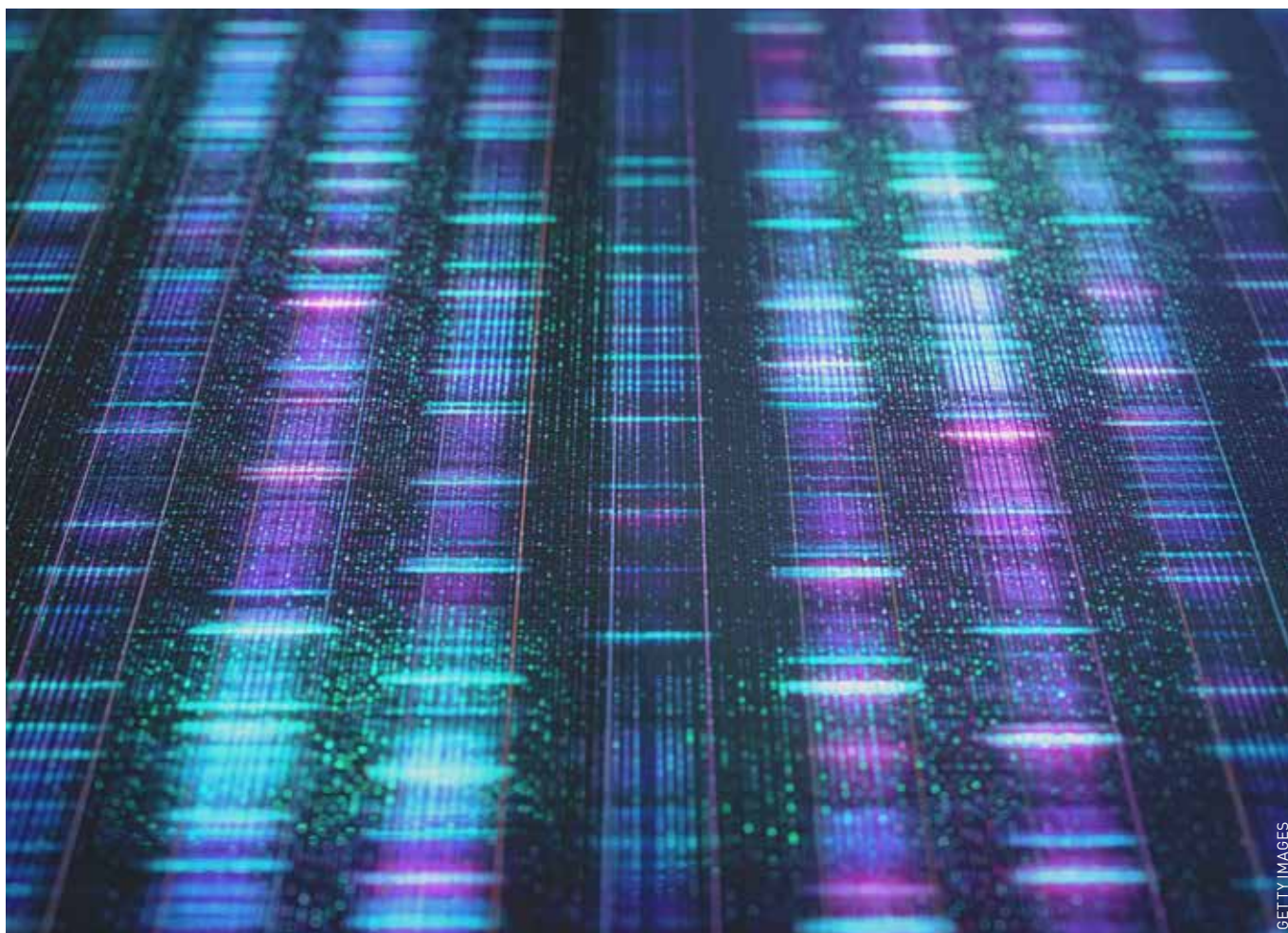
Goed hulpverlenerschap

Het voorstel om breder te kijken dan nodig is voor de hulpvraag, is een vorm van 'opportunistische screening'. Het ACMG gebruikt die term zelf ook. Men bedoelt dat positief gebruik de mogelijkheid om informatie over de gezondheidsvooruitzichten van een patiënt te verkrijgen, zodat de arts zijn zorgplicht beter kan vervullen. Die bredere analyse is volgens het ACMG meer een zaak van goed hulpverlenerschap dan van screening in de zin van programmatisch bevolkingsonderzoek. De vraag is echter wat dat voor de ethische beoordeling van opportunistische genomscreening (OGS) betekent. Betekent het dat de criteria voor

verantwoorde screening niet van toepassing zijn? Dat lijkt ons moeilijk vol te houden. OGS blijft immers screening in de zin van een aanbod aan mensen die geen indicatie hebben voor het ondergaan van medisch onderzoek naar de betreffende aandoeningen. En precies dat aspect (aanbod zonder indicatie) is wat (al dan niet programmatische) screening ook in ethisch opzicht onderscheidt van medisch onderzoek in de context van reguliere zorg. Screening stelt extra eisen aan de verantwoording van het testaanbod, maakt geïnformeerde toestemming tot een grotere uitdaging en er zijn maatschappelijke consequenties aan verbonden, onder meer in termen van rechtvaardigheid. Wij beperken ons in dit artikel tot OGS bij (wilsbekwame) volwassenen.

Proportionaliteit

Screening is alleen verantwoord als de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelige effecten en risico's. Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van OGS? Het belangrijkste medische voordeel is de primaire en/of secundaire preventie van een aantal ernstige erfelijke ziektes. Onduidelijk is echter of deze mogelijke medische winst wel zo groot is als wordt gesuggereerd. Zo is de veronderstelde (zeer) hoge penetrantie van de betreffende mutaties vooral gebaseerd op onderzoek in zwaar belaste families (de penetrantie is de kans dat het afwijkende fenotype, de ziekte dus, zich ontwikkelt bij individuen met het afwijkend genotype, *red.*). Derge-



GETTY IMAGES

Genen ontrafelen: hoever ga je daarmee en wat doe je met de resultaten?

lijke mutaties zijn vaak minder penetrant bij dragers ervan buiten deze families. Ook is er twijfel over de claim dat voor alle in de (Amerikaanse) lijst opgenomen mutaties zou gelden dat vroeger opsporing tijdige behandeling of preventie mogelijk maakt, waardoor ziekteverschijnselen worden voorkomen of verminderd (*actio-nability*). Naar verwachting zullen deze twijfels de komende jaren afnemen door grootschalig genoomonderzoek. Dat zou zowel de verantwoording van de selectie van in de screening opgenomen mutaties als de kwaliteit van de counseling over de implicaties van dragerschap ervan kunnen verbeteren. Anderzijds kan OGS ook nadelen hebben voor de deelnemers. Zo kan het leiden tot

onnodige ongerustheid na foutpositieve testresultaten of tot onterechte geruststelling na foutnegatieve uitkomsten. Daarnaast is er een risico op overbehandeling (een gemengd medisch en psychologisch risico), zeker als de penetrantie van ten minste een aantal mutaties buiten belaste families lager is dan wordt aange-

We moeten ook nadenken over de maatschappelijke gevolgen van OGS

nomen. Weliswaar suggereert een recent kwalitatief onderzoek dat patiënten die na OGS 'positieve' bevindingen buiten de hulpvraag ontvingen slechts minimale psychologische stress ervoeren, maar dat was een kleinschalige studie waarin alleen naar kortetermijneffecten is gekeken. Bij de beoordeling van mogelijke voor- en nadelen moet ook aandacht worden besteed aan maatschappelijke gevolgen van OGS. Zo kan OGS de volksgezondheid bevorderen. Maar het kan ook leiden tot versterking van de roep om mensen verantwoordelijk te houden voor hun eigen gezondheid en zelfs sancties te koppelen aan het krijgen van vermijdbare, aan leefstijl gerelateerde ziekten. De conclusie luidt dat de proportionaliteit

van de voorgestelde OGS niet vaststaat – laat staan dat deze, zoals het Amerikaanse voorstel suggereert, de professionele standaard definieert. Dit is te meer het geval indien en zolang de gezondheidszorg niet adequaat is ingericht op het ondervangen van de logistieke uitdagingen van OGS in het algemeen en de vereiste counseling in het bijzonder.

Respect voor autonomie

Als iemand de aangeboden screening weigert, verliest hij in het oorspronkelijke Amerikaanse voorstel de toegang tot de geïndiceerde genetische test. Kritiek op die benadering ('waar blijft het recht van de patiënt op niet-weten?') heeft geleid tot

Het recht van de patiënt op niet-weten kan artsen opzadelen met een conflict van plichten

herziening. Het ACMG gaat nu uit van een 'opt out'-model (veronderstelde toestemming). Ons lijkt dat nog steeds te mager. Respect voor de autonomie van de patiënt vereist het mogelijk maken van een weloverwogen besluit om al dan niet in te gaan op het screeningsaanbod. Maar hoe geef je dat vorm? Welke eisen stel je aan de verstrekte informatie en aan de kwaliteit van de toestemming?

In het Franse voorstel wordt patiënten pas nadat ze de voor de hulpvraag relevante testuitkomsten hebben ontvangen, gevraagd of ze ook geïnformeerd willen worden over eventuele bevindingen los van de hulpvraag. Een gefaseerde toestemming dus. Dat geeft meer tijd en rust

voor geïnformeerde keuzes. Patiënten kunnen in het Franse voorstel ook later nog aangeven dat zij niet geïnformeerd willen worden over OGS-uitslagen. Deze operationalisering van het recht op niet-weten kan artsen echter opzadelen met een conflict van plichten, want wat moet je doen als de inmiddels verkregen informatie voor de patiënt of voor diens verwanten van vitaal belang is?

Het uitgangspunt van respect voor autonomie roept ook vragen op over de zeggenschap over de afbakening van het testpakket. Moet het aanbod van bovenaf worden vastgesteld of op basis van gedeelde besluitvorming met ruimte voor individuele keuze?

Rechtvaardigheid

Een derde cluster van vragen betreft de implicaties van het vereiste van rechtvaardigheid. Van belang zijn ten minste twee deelt thema's.

Ten eerste: OGS moet niet alleen moreel verantwoord zijn, het moet ook financieel haalbaar zijn in het licht van een rechtvaardige verdeling van schaarse middelen voor de gezondheidszorg. OGS kost geld dat ook kan worden besteed om andere noden in de (preventieve) gezondheidszorg te lenigen. Zijn er, als je wilt investeren in 'genetische preventie', alternatieven voor OGS, en zo ja, zijn deze kosteneffectiever? Denk bijvoorbeeld aan *cascade testing* (CT), dat is systematisch onderzoek van bloedverwanten van een 'probandus' op dragerschap van bewezen hoog-penetrante risicofactoren voor, bijvoorbeeld, erfelijke, vermijdbare vormen van kanker (een probandus is iemand die bij genealogisch onderzoek als uitgangspunt wordt gebruikt, *red.*). In hoeverre is OGS van toegevoegde waarde in landen zoals Nederland, waar CT al redelijk breed is uitgerold?

Ten tweede: stel dat de voordelen van OGS voor deelnemers inderdaad zwaarder wegen dan de nadelen, moet de screening dan niet aan iedereen worden aangeboden – dus niet alleen aan mensen bij wie vanwege een indicatie al 'clinical sequencing' plaatsvindt en wier ruwe genomdata toch al beschikbaar zijn? Het a priori

risico op dragerschap van een van de betreffende mutaties is immers voor iedereen hetzelfde. Of is een beperking tot OGS juist goed te verdedigen omdat de extra financiële kosten in vergelijking met universele screening relatief gering zijn? Volgens het voorstel van de Amerikanen en de Fransen is dat het geval: OGS wordt aangeboden aan mensen die al counseling ondergaan voor een primaire indicatie en wier 'ruwe data' in dat kader al beschikbaar zijn gekomen.

Nadere reflectie

De aanvaardbaarheid van OGS is sterk afhankelijk van de inhoud van het screeningspakket en de voorwaarden die men in acht neemt bij het aanbod. De technologische imperatief is ook in de gezondheidszorg een slechte gids. Het 'dwingende aanbod' zoals voorgesteld in het oorspronkelijke Amerikaanse voorstel is een vorm van paternalisme en valt niet te verenigen met respect voor personen. Nadere reflectie op OGS, mede tegen de achtergrond van de relevante screeningscriteria, is nodig. Uit recentelijk door ons gehouden focusgroepen blijkt dat in het veld zeer verschillend over (de voorwaarden voor) OGS wordt gedacht. Dit betekent dat eerst en vooral een nader interdisciplinair debat van belang is, waarbij ook de vragen rond rechtvaardigheid, de logistieke implicaties van een eventuele OGS, en de procedurele zorgvuldigheid wat betreft de inhoud van het screeningspakket de aandacht krijgen die deze verdienen. Als OGS alles afwegend een goed idee lijkt, moet een eventueel aanbod eerst plaatsvinden in een onderzoeksetting, gericht op het verkennen van nadere voorwaarden voor verantwoorde introductie. ■

contact

g.dewert@maastrichtuniversity.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

web

Meer over dit onderwerp en de voetnoot vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl.