

RAAD VOOR GEZONDHEIDSONDERZOEK
GEZONDHEIDSRAAD

Jaarbericht Genomics
nr. 1

2004

RGD

G

RAAD VOOR GEZONDHEIDSONDERZOEK
GEZONDHEIDSRAAD

Jaarbericht Genomics nr. 1

2004

RGZ

G

De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) heeft tot taak de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en van Economische Zaken (EZ) te adviseren over prioriteiten in het gezondheidsonderzoek, in het zorgonderzoek en de technologieontwikkeling in deze sector, evenals over de daarbij behorende infrastructuur. Het maatschappelijk perspectief is daarbij voor de RGO steeds het uitgangspunt.

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" (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindsleden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van op persoonlijke titel benoemde Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt de publicatie downloaden van www.rgo.nl en www.gr.nl

ISBN 90-77878-01-7, publicatie 47

ISBN 90-55495-51-4, publicatie 2004/21

Postadres:

Raad voor Gezondheidsonderzoek/Gezondheidsraad

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Bezoekadres:

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

telefoon 070-3407521 070-3407520

fax 070-3407524 070-3407523

e mail bureau@rgo.nl order@gr.nl

TEN GELEIDE

In de afgelopen jaren zijn zowel aan de Gezondheidsraad als de Raad voor Gezondheidsonderzoek min of meer verwante advies-aanvragen gericht op het gebied van genomics. Het betreft een variëteit van vragen zowel naar de wetenschappelijke stand van zaken en de te verwachte ontwikkelingen, met name ook met betrekking tot de betekenis ervan voor de gezondheidszorg, als ook wensen ten aanzien van accentuering of versterking van onderzoekslijnen en -thema's. Na ampel beraad tussen Gezondheidsraad en RGO is besloten deze thema's gemeenschappelijk aan te pakken. Het bijgaande rapport is de vrucht van deze samenwerking en daarmee een eerste teken van de op handen zijnde samenvoeging van Gezondheidsraad en RGO.

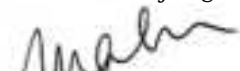
Aan initiatieven op het terrein van genomics is geen gebrek, en evenmin aan rapporten of adviezen. Gezondheidsraad en RGO meenden er wijs aan te doen niet het zoveelste algemene rapport over verwachtingen en wensen uit te brengen. Het leek zinvoller na te gaan wat er met eerdere aanbevelingen is gedaan en aandacht te besteden aan lacunes, mede in het licht van op korte termijn te verwachte ontwikkelingen. Besloten is hierover regelmatig te rapporteren in de vorm van een Jaarbericht Genomics.

In dit eerste Jaarbericht wordt verslag gedaan van de (vele) lopende activiteiten als follow up van eerder uitgebrachte adviezen. Na dit overzicht wordt aandacht besteed aan wat er nodig is om de toepassing van genomics-kennis in de zorg (beter) mogelijk te maken.

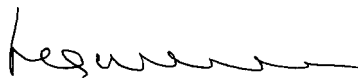
De belangrijkste conclusies betreffen de noodzakelijke aandacht voor de ontwikkeling van het kennisgebied genetische epidemiologie; het verbeteren van de mogelijkheden voor translationeel onderzoek; het verbeteren van de infrastructuur voor klinisch onderzoek door biobanken; en het verbeteren van wederzijdse contacten tussen het Nationaal Regie-Organ Genomics en onderzoeksorganisaties.

Dit alles is nodig teneinde er voor te zorgen dat de toepassingsmogelijkheden van het genomics-onderzoek ook ten volle gebruikt kunnen worden voor de reguliere gezondheidszorg.

Met vriendelijke groeten



mw. prof.dr. M. de Visser
vice-voorzitter GR



prof.dr. H.G.M. Rooijmans
voorzitter RGO

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	3
1 Inleiding	5
2 Kennis en toepassing van genomics	7
2.1 Definities en afbakening	7
2.2 Therapieën op basis van genomics	8
2.3 Diagnostiek, prognostiek, preventie	9
3 Rapporten over genomics en hun follow-up	11
3.1 Advies van de Raad voor Gezondheidsonderzoek en het vervolg hierop	11
3.2 Enkele verschenen en op stapel staande adviezen van de GR	13
3.3 Overige rapporten	15
4 Nationaal Regieorgaan Genomics	19
4.1 Budget	19
4.2 Activiteiten	20
4.3 ZonMw	21
5 Toepassing van nieuwe genetische kennis in de praktijk van de gezondheidszorg	23
5.1 Ontwikkeling van genetische epidemiologie	23
5.2 Nieuwe medische kennis vraagt om translationeel en doelmatigheidsonderzoek	24
5.3 Biobanken vergemakkelijken het klinisch onderzoek	25
5.4 Uitwisseling van expertise en samenwerking	26
6 Conclusies en aanbevelingen	27
Lijst met afkortingen	29
Referenties	31
Bijlage 1 Overzicht van gesprekspartners	33
Bijlage 2 Adviesaanvraag	35

SAMENVATTING

De toename in kennis van genetische kenmerken, aangeduid met de term ‘genomics’, heeft gevolgen voor de gezondheidszorg. Het is te verwachten dat de toepassing van genomics een vaste plek zal verwerven in het geneeskundig onderzoek en de patiëntenzorg.

In dit Jaarbericht Genomics, het eerste dat de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) en de Gezondheidsraad (GR) gezamenlijk uitbrengen, wordt ingegaan op de stand van zaken, op de vraag in hoeverre eerdere aanbevelingen van beide organisaties zijn opgevolgd en op het identificeren van nieuwe ontwikkelingen en mogelijke lacunes. Het Jaarbericht beperkt zich tot ontwikkelingen die binnen vijf jaar in de zorg zouden kunnen worden ingevoerd.

In het Jaarbericht staat een analyse van de belemmeringen bij het gebruik van onderzoeksresultaten in de klinische praktijk centraal. Deze belemmeringen zijn zowel wetenschappelijk, organisatorisch als maatschappelijk van aard. Beschreven wordt wat er nodig is om de toepassing van genetische kennis in de zorg te faciliteren. Dat komt neer op:

- Ontwikkeling van het kennisgebied genetische epidemiologie.
- Nieuwe genetische kennis vraagt om translationeel en doelmatigheidsonderzoek.
- Biobanken vormen een belangrijk onderdeel van de infrastructuur voor klinisch onderzoek.
- Uitwisseling van expertise en samenwerking tussen het Nationaal Regieorgaan Genomics (NRG) en andere onderzoeksorganisaties.

1 INLEIDING

De moleculaire biologie heeft de afgelopen jaren een snelle ontwikkeling doorgemaakt waarbij veel meer bekend is geworden over de genetische kenmerken van organismen. Die kennis en de daarop gebaseerde toepassingen worden aangeduid met de term genomics. In het geneeskundig onderzoek en de patiëntenzorg heeft genomics een vaste plek verworven of zal die daar binnen afzienbare tijd krijgen. DNA- en eiwitonderzoek kan in toenemende mate een gewoon onderdeel van de reguliere zorg worden.

Met de opkomst van het genomics-onderzoek hebben verschillende adviesorganen en andere organisaties in de afgelopen jaren de (wetenschappelijke) ontwikkelingen in genomics beschreven en van commentaar en aanbevelingen voorzien. Vaak gebeurde dat gelijktijdig en vanuit verschillende invalshoeken, maar altijd met het doel te anticiperen op de mogelijke (maatschappelijke) gevolgen van de ontwikkelingen. Voor een vergelijking en weging van al die adviezen en rapporten is nog weinig tijd geweest.

In 2002 werd een eerste initiatief genomen om de genomics in Nederland op een gecoördineerde manier tot ontwikkeling te brengen, zowel wetenschappelijk als economisch, met inachtneming van maatschappelijke, juridische en ethische aspecten. Het NRG ging toen van start.

In 2003 besloot de RGO in samenspraak met de GR om regelmatig een gezamenlijk rapport over de stand van zaken uit te brengen. In de voorgenoemde reeks van jaarberichten willen beide raden analyseren in hoeverre hun eerdere aanbevelingen zijn opgevolgd, wat nieuwe ontwikkelingen zijn, en doen ze waar nodig suggesties voor bijsturing. Elk jaarbericht beperkt zich tot de ontwikkelingen op het terrein van genomics die binnen vijf jaar in de zorg zouden kunnen worden ingevoerd.

Jaarbericht Genomics 1 is voorbereid door het secretariaat van de RGO en het secretariaat van de GR. Vervolgens is de tekst vastgesteld in de RGO en in de Beraadsgroep Genetica van de GR. RGO-raadslid dr. L. van 't Veer en prof. dr. M. de Visser, vice-voorzitter van de GR, hebben bij de voorbereiding geadviseerd. Tijdens de voorbereiding is gesproken met een aantal externe deskundigen (Bijlage 1).

Omdat dit jaarbericht het eerste is, bestrijkt de verslaglegging een ruimere periode dan het afgelopen jaar. Hoofdstuk 2 schetst het onderzoek naar genetische kenmerken op dit moment, en de toepassingen die uit deze inzichten worden afgeleid. Hoofdstuk 3 doet verslag van de adviezen en rapporten die de afgelopen jaren verschenen. Ook is in dit hoofdstuk te lezen hoe eerdere adviezen

werden opgevolgd en welke rapporten er op dit moment op stapel staan. In hoofdstuk 4 worden de activiteiten van het NRG en onderzoeksprogramma's samengevat. Hoofdstuk 5 analyseert de belemmeringen bij het gebruik van onderzoeksresultaten in de klinische praktijk. Deze belemmeringen zijn zowel wetenschappelijk, organisatorisch als maatschappelijk van aard. Tevens wordt beschreven wat er nodig is om de toepassing van genetische kennis in de zorg te faciliteren. Het jaarbericht sluit af met de conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 6.

2 KENNIS EN TOEPASSING VAN GENOMICS

2.1 DEFINITIES EN AFBAKENING

In navolging van het NRG wordt onder genomics verstaan het door grootschalige DNA-sequentieanalyse in kaart brengen van de genen van mensen, dieren, planten en micro-organismen en het grootschalig onderzoek naar de functie van genen en de manier waarop erfelijke eigenschappen zoals vastgelegd in de genen, worden vertaald naar het functioneren van een cel en uiteindelijk het gehele organismen. Genomics-onderzoek strekt zich derhalve ook uit tot beleidsterreinen als landbouw, voeding en industriële processen. In dit jaarbericht beperken wij ons tot de medische toepassingen van genomics-onderzoek. Behalve kennis over de structuur van het DNA (de volgorde van baseparen), krijgen ook de functies die genen vervullen veel aandacht: hoe ‘werken’ genen en waar en wanneer doen ze dat? Bij ‘proteomics’ wordt de expressie van eiwitten in weefsel bestudeerd. Bij ‘metabolomics’ gaat het om het metabolisme van allerlei exogene en endogene stoffen. Technologieën als proteomics, metabolomics en de bio-informatica, die informatieverwerking en analyse van de zeer grote hoeveelheden complexe data mogelijk maken, worden vaak als integraal onderdeel van het begrip genomics gezien. Genomics is kortom een set van technologieën die in het moderne biowetenschappelijk (life science) onderzoek een onmisbaar instrument is geworden. Maar genomics-onderzoek roept ook ethische vragen op die onder andere in adviezen van de GR zijn besproken. In dit jaarbericht wordt niet expliciet op ethische vraagstukken ingegaan.

De term genomics overlapt voor een deel met de term medische biotechnologie, die door het ministerie van VWS gebruikt wordt. De overlap zit in de *medische* toepassingen, en verder wordt in de medische biotechnologie vaak gebruik gemaakt van genomics-technologieën. Maar niet uitsluitend. Zo valt ook het onderzoek naar stamcellen, kloneren en genterapie onder de definitie van medische biotechnologie: biotechnologie richt zich op het ontwikkelen van producten en processen met organismen of bestanddelen ervan. Bij medische biotechnologie gaat het om producten voor medische toepassing. Recent heeft VWS zijn Agenda Medische Biotechnologie gepubliceerd ¹.

Onderzoek naar genetische kenmerken levert inzicht op in het ontstaan van ziekten. Van veel monogenetische erfelijke aandoeningen wordt de basis opgehelderd. Bij multifactoriële aandoeningen wordt de variatie van genen die hierbij een rol spelen ontrafeld. Verder hebben onderzoekers meer inzicht verkregen in de genetische verschillen die van belang zijn voor de effecten van geneesmiddelen.

2.2 THERAPIEËN OP BASIS VAN GENOMICS

Kennis over de genen die voor een ziekte relevant zijn, kan goede uitgangspunten bieden voor het ontwikkelen van therapieën. Die mogelijkheden worden zowel voor de monogenetische als voor de multifactoriële aandoeningen intensief onderzocht.

Monogenetische aandoeningen

Bij monogenetische aandoeningen worden al inzichten uit de genetica toegepast, al bevinden de meeste behandelingen zich nog in de exploratieve fase. Patiënten met lysosomale stapelingsziekten zoals de ziekte van Gaucher en de ziekte van Fabry krijgen bijv. enzymtherapie. Patiënten met de stofwisselingsstoornis tyrosinemie type I kunnen substraatremming als behandeling krijgen om de productie van schadelijke stoffen te voorkomen. Bij sommige ziekten worden co-factoren toegediend om enzymactiviteit te bevorderen. Het gebruik van co-factoren is niet nieuw, maar de toegenomen kennis maakt meer ziekten toegankelijk voor deze aanpak, bijv. lichte vormen van fenyketonurie (PKU) met tetrahydrobiopterine. Verder worden bij verscheidene stoornissen in de (vet)zuuromzetting substanties zoals carnitine gebruikt om schadelijke stoffen te binden. Gentherapie ten slotte, is getest bij een reeks monogenetische aandoeningen maar heeft nog geen echt goede resultaten opgeleverd. Bij de X-chromosomale immuundeficiëntie is weliswaar therapeutisch effect aangetoond maar traden ernstige bijwerkingen op. Bij een bepaalde stoornis in de bloedstolling bleek het mogelijk om door middel van gentherapie stollingsfactor te genereren.

Multifactoriële aandoeningen

Ook bij multifactoriële aandoeningen is kennis over de genetische achtergrond gebruikt om therapieën te ontwikkelen. Er zijn inmiddels verschillende bekende voorbeelden in de oncologie. De behandeling met imatinib is gebaseerd op de moleculaire analyse van chronische myeloïde leukemie, die met bortezimib op kennis over remming van het 26S proteasome. Trastuzimib wordt toegepast bij borstkanker met een bepaalde genamplificatie. Iressa wordt gebruikt bij longkanker met een EGF-receptordeletie. In tumorweefsel wordt de expressie van een groot aantal genen bepaald om optimale therapie te bieden aan patiënten met borstkanker. Ook voor de behandeling van acute myeloïde leukemie bieden expressiepatronen perspectief. Belangrijk voor de oncologie is ook het onderzoek van somatische mutaties, dat wil zeggen mutaties die in cellen van het tumorweefsel optreden. In de cardiologie zijn belangwekkende resultaten van gentherapie geboekt met groeifactor Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Deze vorm van gentherapie richt zich niet op

het compenseren van een defect gen, zoals bij de hiervoor genoemde monogenetische aandoeningen, maar op een bijdrage van een normaal gen zoals *VEGF* aan het herstelproces. Moleculair onderzoek van het lipidenmetabolisme heeft al geresulteerd in diverse geneesmiddelen. Veel research wordt verricht naar de genen die een rol spelen bij obesitas, bij hart- en vaatziekten en bij diabetes mellitus. Veel intensief moleculair onderzoek wordt ook gedaan naar psychiatrische multifactoriële aandoeningen, bijv. naar receptoren van neurotransmitters.

Farmacogenetica

De kennis over genetische verschillen die effecten van geneesmiddelen beïnvloeden (farmacogenetica) is uitgebreid. Directe toepassing vindt op bescheiden schaal plaats. In de oncologie bijv. voor middelen als azathiopurine dat toxisch is voor patiënten met een tekort aan een bepaald enzym dat het middel omzet (thiopurine methyl transferase). Indirect is de toepassing veel ruimer, namelijk bij de selectie van kandidaat-geneesmiddelen door de farmaceutische industrie. Stoffen waarvan op basis van genetische verschillen de omzetting sterk zal variëren in de populatie, worden door de industrie bij voorkeur niet verder ontwikkeld tot geneesmiddel. In de toekomst zal de toediening van stoffen om verstoorde metabole en signaleringsroutes te stimuleren of te remmen (direct of indirect) een belangrijke rol gaan spelen. Op basis van eerder gedefinieerde patronen wordt geneesmiddelresistentie dan omgezet in gevoeligheid. De farmacogenetica maakt zo medicatie op maat mogelijk, waardoor er minder bijwerkingen hoeven op te treden.

2.3 DIAGNOSTIEK, PROGNOSTIEK, PREVENTIE

Behalve voor de ontwikkeling van therapieën, kan genetische kennis ook worden toegepast ter verbetering van diagnostiek, prognostiek en preventie. Genanalyse is belangrijk voor prenatale diagnostiek en preïmplantatiediagnostiek. Bij veel monogenetische aandoeningen is het gelukt de gemuteerde genen te vinden zodat bij de patiënten mutatieanalyse kan worden gedaan. Ook voor diagnostiek van multifactoriële aandoeningen kan deze kennis van belang zijn, bijv. voor het onderscheiden van oorzaken van hartinfarcten. Verder neemt het aantal mogelijkheden voor genetische screening sterk toe, bijv. op metabole stoornissen bij pasgeborenen en op primaire hemochromatose (ijzerstapeling) bij volwassenen. Ook voor screening op dragerschap bij volwassenen in verband met reproductieve keuzes zijn er steeds meer mogelijkheden, bijv. op dragerschap van cystic fibrose (CF = taaislijmziekte).

3 RAPPORTEN OVER GENOMICS EN HUN FOLLOW-UP

De RGO en de GR hebben de afgelopen jaren rapporten en adviezen uitgebracht over verschillende aspecten van de toepassing van genetische kennis in de gezondheidszorg. Dat geldt ook voor diverse andere organisaties. Dit hoofdstuk bevat een reeks korte samenvattingen van deze en nog op stapel staande rapporten, en gaat waar mogelijk in op de effecten die deze publicaties hebben gehad.

3.1 ADVIES VAN DE RAAD VOOR GEZONDHEIDSONDERZOEK EN HET VERVOLG HIEROP

De RGO heeft in 2002 het advies *Nieuwe toepassingen van genetische kennis in de gezondheidszorg: Welke kennis is nodig?* uitgebracht². Hierin wordt gerapporteerd over een drietal aandachtsvelden: diagnostiek, farmacogenetica en erfelijke ziekten op volwassen leeftijd, alsmede over maatschappelijke aspecten van genomics. Op elk van de drie velden zou medisch genetisch onderzoek in de vijf jaar volgend op het jaar van publicatie consequenties kunnen hebben voor de gezondheidszorg.

In het advies is veel aandacht besteed aan erfelijke ziekten op volwassen leeftijd. Hiermee worden aandoeningen bedoeld met een bekende erfelijke component waarvoor nu al preventieve en/of therapeutische interventies mogelijk zijn. Geconcludeerd werd dat voor géén van de beschreven voorbeelden (primaire hemochromatose (PH), familiale hypercholesterolemie (FH), factor V Leiden en familiale mediterrane koorts) *landelijke* screening is aangewezen. Inmiddels heeft het College voor Zorgverzekeringen (CvZ) dit jaar een rapport uitgebracht³, waarin wordt gepleit voor de invoering van een beperkt screeningsprogramma (familieonderzoek) voor vroegherkenning en het voorkomen van complicaties van PH. Uitgegaan wordt van het opsporen en screenen van eerste graads familieleden van ca. 50.000 personen met aanleg voor PH over een periode van 7 jaar. Het CvZ raamt de kosten voor dit preventieprogramma globaal op een bedrag van €2,8 miljoen per jaar. Voor de financiering hiervan kan een subsidieregeling worden getroffen ten laste van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ).

In Nederland zijn naar schatting 40.000 personen die de aandoening FH hebben. Een aantal van deze mensen is hiervan op de hoogte en wordt behandeld. Het overgrote deel van alle FH-patiënten is onbekend en wordt ook niet of onvoldoende behandeld. De Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterole-

mie (StOEH), is opgericht met als doel alle mensen met FH in Nederland te vinden. Zij doet dit met behulp van een DNA-test en familieonderzoek. In 2002 is door de minister van VWS besloten om extra geld te reserveren voor dit bevolkingsonderzoek. De werkzaamheden van de StOEH kunnen hiermee worden uitgebreid en versneld zodat in 2010 alle FH-patiënten in Nederland zijn opgespoord.

Vrijwel tegelijk met het verschijnen van het advies is het NRG gestart met zijn activiteiten (zie 4). Een aantal van de aanbevelingen van de RGO kon daarbij een vervolg krijgen. Op verzoek van de RGO heeft het NRG aangegeven op welke wijze aandacht is besteed aan de aanbevelingen van de RGO (zie kader).

Reactie van het NRG, december 2003

Diagnostiek: Er is gewezen op de onmisbare rol van de bioinformatica bij de diagnostiek om de vele genetische gegevens te kunnen verwerken. Om de bioinformatica te stimuleren is in 2002 en 2003 het Netherlands Bioinformatics Centre (NBIC) opgericht. Terzake van genetische diagnostiek op het gebied van infectieziekten biedt het VIRGO-consortium met een programma op het gebied van virusinfecties aan de luchtwegen perspectief.

Farmacogenomics: Op het terrein van farmacogenomics biedt een groot deel van de biomedische kernactiviteiten van het NRG aanknopingspunten voor geneesmiddelenmetabolisme, voor nieuwe geneesmiddelen en voor nieuwe vaccinatiestrategieën (zowel zwaartepunten als innovatieve clusters).

Erfelijke ziekten op volwassen leeftijd: De relatie fenotype - genotype bij chronische aandoeningen die zich leent voor preventieve of therapeutische maatregelen is een onderwerp dat één van de centrale aandachtspunten is bij de zwaartepunten Cancer Genomics Center (CGC) en het Center for Medical Systems Biology (CMSB), alsmede het Innovatief Cluster (IC) Coeliakie. Het IC Nutrigenomics richt zich op preventie door middel van voeding. Daarmee wordt derhalve ook aandacht besteed aan erfelijke ziekten op volwassen leeftijd.

Maatschappelijke aspecten: Aan sociaal-psychologische gevolgen, ethische aanvaardbaarheid en de maatschappelijke acceptatie van screening wordt veel aandacht besteed binnen het programma "De maatschappelijke component van het genomics onderzoek", binnen het Centre for Society and Genomics (CSG), alsook binnen de Genomics Zwaartepunten (met name het CMSB). In een aantal van de projecten

wordt nauw samengewerkt met patiëntenorganisaties, voornamelijk de VSOP. Het CSG zal daarnaast structurele banden ontwikkelen met een aantal adviesplatforms, waaronder het Forum Biotechnologie en Genetica (FBG). In de optiek van het NRG is het geconstateerde spanningsveld tussen wetgeving (Wet op de Geneeskundige Behandeloevereenkomst (WGBO) en Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP)) en het gebruik voor onderzoek van lichaamsmateriaal een reëel probleem. Voor het NRG zou het helpen dit met concrete praktijkvoorbeelden te adstrueren, omdat er veel over wordt gezegd en geschreven.

Biobanken: Ten aanzien van de grote cohorten met patiëntengegevens en/of patiëntenmateriaal probeert het NRG in samenspraak met de Europese Commissie op het niveau van onderzoek en ontwikkeling invulling te geven op dit terrein, bijv. via COGENE, het European Genome Research Managers Forum.

Nog niet aan de orde zijn gekomen hoe doelmatigheidsvragen rondom nieuwe genetische diagnostische methoden moeten worden opgevat. Ook de problematiek rondom biobanken, lichaamsmateriaal, privacy-bescherming en andere ethische vragen hieromtrent, zal nog meer aandacht moeten krijgen. Onder meer komen deze onderwerpen terug in dit jaarbericht (Bijlage 2).

3.2 ENKELE VERSCHENEN EN OP STAPEL STAANDE ADVIEZEN VAN DE GR

De GR heeft in de afgelopen jaren verschillende adviezen uitgebracht over nieuwe toepassingen van genetische kennis in de gezondheidszorg. De raad baseert zich daarbij steeds op de actuele stand van wetenschap.

In 1989 verscheen het advies *Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap; over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie*⁴. Hierin geeft de raad een kader voor toetsing van genetisch onderzoek. Ook gaat het advies in op verscheidene problemen die samenhangen met erfelijkheidsadvisering, prenatale screening, preïmplantatiediagnostiek en genterapie. In vervolg op dit advies heeft de GR in de jaren die volgden adviezen uitgebracht over de genoemde onderwerpen.

In 1997 verscheen het advies *Genterapie*⁵. Daarin beveelt de raad aan om het onderzoek vooral te richten op de basale factoren die voor genterapie van belang zijn, mede omdat de techniek diverse risico's met zich meebrengt. Zo waarschuwt de raad ervoor dat virale vectoren soms ernstige afweerreacties induceren. Ook zouden vectoren die op een willekeurige plaats in het genoom integreren, cellen in tumorcellen kunnen transformeren. Ondertussen is bij experimenten met proefper-

sonen en patiënten gebleken dat beide genoemde complicaties inderdaad optreden. De aanbevelingen voor de toetsing van onderzoeksvoorstellen zijn goeddeels opgevolgd. De huidige procedure in Nederland is solide, waarbij wellicht nog enige stroomlijning aan te brengen is.

In het advies *Genetische screening* uit 1994 stelt de raad centraal dat mensen op grond van goede informatie moeten kunnen beslissen over voor hen aanvaardbare handelingsopties (opties als het weigeren van een test, wel/niet abortus, afzien van kinderen)⁶. Genetische screening is naar het oordeel van de raad slechts verantwoord indien er respect is voor de autonomie van het individu en solidariteit ten aanzien van mensen met een aandoening. Ook de psychologische gevolgen van de screening dienen aandacht te krijgen. Dat kan verscheidene factoren betreffen: het beslissen over al dan niet deelnemen, onzekerheid over de uitkomst, en de relatie met familieleden. In het advies worden de criteria opgesomd waaraan een programma voor genetische screening moet voldoen.

In 2003 bracht de GR het *Farmacogenetica* advies uit over de genetische verschillen die van belang zijn voor de effecten van geneesmiddelen⁷. Kennis over deze effecten neemt toe; deels betreft het de dosering van middelen, deels het optreden van bijwerkingen. Ook heeft de raad gewezen op de mogelijke overlap tussen farmacogenetische eigenschappen en de aanleg voor ziekte.

Gezien de ontwikkelingen in de genomics is het spijtig wanneer bepaalde patiëntgegevens verloren gaan, bijvoorbeeld over ziekte in de familie. Onder de huidige wettelijke regeling (WGBO) mogen die gegevens na tien jaar worden vernietigd. In het advies *Bewaartermijn patiëntgegevens* (2004) adviseert de GR die regeling op te schorten en de bewaartermijn te verlengen tot bijvoorbeeld dertig jaar⁸.

De publieksvoorlichting over genetische tests wordt door de nieuwe mogelijkheden gecompliceerder. Om een vrije keuze te kunnen maken, zullen burgers enig inzicht moeten hebben in de genetica, bijvoorbeeld dat er veel variatie is in de aanleg voor ziekte. In het advies *Publiekskennis genetica* uit 2003 wijst de raad op lacunes in het onderwijs en op het belang van toegankelijke voorlichting, zoals nu gegeven wordt door het Erfocentrum⁹.

Meer specifieke voorlichting is gewenst voor aanstaande zwangere vrouwen. De raad heeft adviezen over deelaspecten daarvan in voorbereiding, namelijk over het gebruik van foliumzuur en over misbruik van alcohol. De raad acht integratie van voorlichting gewenst, waarbij ook zaken als roken, besmettingen, en erfelijke aandoeningen aan de orde komen.

Dit jaar – 2004 – heeft de GR advies uitgebracht over de screening van zwangere vrouwen (*Prenatale screening (2); Downsyndroom, neuralebuisdefecten*)¹⁰. Op basis van wat inmiddels bekend is over de testeigenschappen, aanvaardbaarheid voor de doelgroep en haalbaarheid is de combinatietest de beste methode om prena-

taal te screenen op het syndroom van Down. Die test bestaat uit een echoscopische meting van de nekplooï en een bloedtest, beide in het eerste trimester. De raad pleit ervoor de combinatietest aan te bieden aan alle zwangere vrouwen, dus ongeacht hun leeftijd. Voor prenataal testen op neuralebuisdefecten (anencephalie, open rug) adviseert de raad een echo bij twintig weken, eveneens voor alle zwangere vrouwen. De regering heeft dit advies niet overgenomen, maar vindt wel dat alle zwangere vrouwen recht hebben op informatie over de test.

De GR bereidt op dit moment nog twee adviezen voor over screening; één over de screening van pasgeborenen (de hielprik) en één over de preïmplantatie genetische diagnostiek en screening (PGD/PGS)¹¹. Wat betreft het eerste advies dat op stapel staat: pasgeborenen worden tot nu toe op drie aandoeningen gescreend, maar het is de vraag of er niet meer aandoeningen in aanmerking komen voor screening. De kennis over kinderziekten is onder andere door genetisch onderzoek sterk toegenomen. Daardoor zijn er betere behandelingen beschikbaar en zijn ook de diagnostische mogelijkheden verruimd. Wat betreft het tweede advies-in-wording: dit gaat over de mogelijkheden genetisch onderzoek te doen bij embryo's *in vitro*. Met PGD/PGS kunnen ernstige erfelijke aandoeningen worden opgespoord nog voordat een embryo wordt geïmplant. Ook chromosomale afwijkingen die na implantatie van het embryo een doorgaande zwangerschap onmogelijk zouden maken, kunnen met PGD/PGS worden vastgesteld.

3.3 OVERIGE RAPPORTEN

Er is de afgelopen jaren een aantal adviezen en rapporten verschenen die de gevolgen van het genomics-onderzoek voor de gezondheidszorg tot onderwerp hadden. Ieder van die rapporten belicht vanuit de eigen specifieke invalshoek verschillende aspecten. Sterktes, zwaktes, kansen en bedreigingen worden gesignaleerd. Hier worden de belangrijkste en nog steeds actuele conclusies en aanbevelingen van de overige adviezen die sinds 2002 zijn verschenen kort weergegeven.

Het jaar 2002

In 2002 kwam de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ) met *Biowetenschap en beleid* (advies en achtergrondstudie)¹², waarin wordt gesteld dat door de toenemende genetische kennis in biowetenschap en -technologie betere preventie, diagnose en behandeling van ziekten mogelijk worden. De kosten van de zorg zullen hierdoor onvermijdelijk stijgen, terwijl de opbrengsten van preventie en behandeling vaak buiten de zorgsector liggen. Patiënten/verzekerden mogen de nieuwe mogelijkheden niet worden onthouden, vindt de RVZ. Het

kabinet moet een visie en een investeringsplan ontwikkelen voor de innovatie en daarmee de verbetering van de zorg. Het gaat volgens de RVZ om een bedrag van minimaal €200 miljoen, te bekostigen door die sectoren buiten de zorg die de vruchten plukken van de verbetering van de kwaliteit ervan.

Eveneens in 2002 verscheen *Schetsen of etsen; toekomstverkenning over de mogelijke effecten van de biotechnologie op de organisatie van de gezondheidszorg* van de Stichting Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG)¹³. Aan de biotechnologische kant gaan de ontwikkelingen snel. De organisatie van de gezondheidszorg verandert echter langzaam. De stap van kennis van een DNA-defect naar een wezenlijk veranderde zorg is groot. De STG schetst verschillende scenario's, die alle gebaseerd zijn op duidelijke keuzen over de impact van ontwikkelingen. Elk van de scenario's is plausibel, maar de consequenties voor de zorg verschillen sterk, afhankelijk van vorderingen in de biotechnologie, ons omgaan met ziekte (en preventie), eigen verantwoordelijkheid en maatschappelijke krachten. Op basis van de trends worden een aantal beleidsopgaven geformuleerd. Die hebben vooral betrekking op de vraag wanneer ontwikkelingen ingebed (moeten) gaan worden in de dagelijkse praktijk. Een belangrijke onzekerheid blijft het gedrag van burgers. Wat men zegt te vinden, is niet altijd wat men echt vindt, aldus STG.

Het jaar 2003

In 2003 verscheen *Toepassing van de genetica in de gezondheidszorg, Gevolgen van de ontwikkelingen voor de huidige wet- en regelgeving*¹⁴. Dit rapport van Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen (ZonMw) richt zich op de gevolgen van de toepassing van de genetica voor de rechtspositie van de patiënt/ het individu. ZonMw constateert dat het huidige wettelijke kader in principe voldoende bescherming biedt, gelet op recente en op korte termijn te verwachten ontwikkelingen. Mochten zich toch juridische lacunes voordoen, dan zou eerst bezien moeten worden of deze niet tot bijstelling van algemene regelingen nopen, voordat tot genetisch-specifieke wetgeving wordt overgegaan.

Ook de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) kwam in 2003 met een advies over genomics: *De gevolgen van het octrooieren van humane genen voor het wetenschappelijk onderzoek in Nederland*¹⁵. In dit advies bespreekt de Commissie Genoctrooien van de KNAW in hoeverre het in ons land geldende octrooisysteem het maatschappelijk doel van octrooiering – innovatie in de humane biotechnologie – ten goede komt. Uiteenlopende gevolgen komen aan de orde. Een positief effect is dat het bedrijfsleven door dit octrooisysteem bereid is te investeren in kostbare klinische studies voor nieuwe toepassingen van genetische kennis. Een negatief effect is dat hierdoor juist

belemmeringen kunnen ontstaan voor academisch wetenschappelijk onderzoek naar methoden voor DNA-diagnostiek. De KNAW constateert dat een groot deel van het wetenschappelijk onderzoek dankzij de in de octrooiwetgeving in Europa gangbare onderzoeksvrijstelling ongehinderd voortgang kan vinden. Wel vindt de KNAW onderzoekers onvoldoende 'octrooibewust' en zij dringt aan op een uniform octrooibeleid in onderzoeksinstellingen. VWS stemt in met de teneur van dit advies en ziet geen aanleiding het octrooirechtelijk kader nu ingrijpend te wijzigen¹⁶. Overigens bestaat er ook bezorgdheid over de gevolgen van octrooiering voor de toepassing van genetische diagnostiek in de patiëntenzorg. Genoemd worden vooral de mogelijke kostenverhoging en het verlies aan kennis¹⁷.

Het jaar 2004

Het advies *Humane genetica en samenleving* dat de Raad voor Maatschappelijke Ontwikkeling (RMO) in 2004 uitbracht, schetst de praktische implicaties van ontwikkelingen op het gebied van de humane genetica voor burgers¹⁸. De RMO wil de discussie over deze implicaties verbreden en de taal waarmee de discussie gevoerd wordt toegankelijk maken voor ieder die wil deelnemen. De raad adviseert aandacht te besteden aan thema's als toenemende medicalisering, individuele autonomie naast collectieve solidariteit, het wegen van risico's en maatschappelijke verantwoordelijkheid. Daarnaast vindt de RMO het van belang dat er meer onderzoek komt naar de gevolgen van humane genetica voor de kwaliteit van leven. Ook zouden professionals meer tijd en aandacht moeten besteden aan de sociale aspecten rondom individuele beslissingen.

Te verschijnen in 2005

Op dit moment werkt een verkenningscommissie van de Raad voor Medische Wetenschappen (RMW) van de KNAW aan een rapport over multifactoriële aandoeningen. Voor een aantal multifactoriële aandoeningen - zoals kanker, astma, ziekte van Alzheimer en reuma - wordt zoveel mogelijk het onderzoek in Nederland in kaart gebracht. Daarnaast maakt de commissie een inventarisatie van populatiebanken waar menselijke gegevens, al dan niet in combinatie met lichaamsmateriaal, zijn opgeslagen. Ook technologieën die voortkomen uit het genomics-onderzoek worden beschreven. Het gaat om technologieën die relevant zijn voor mogelijke toekomstige toepassingen in het klinische onderzoek naar multifactoriële aandoeningen. Met RGO en GR is afgesproken dat bij de verkenning uitgebreid aandacht zal worden besteed aan verschillende juridische en ethische aspecten.

4 NATIONAAL REGIEORGAAN GENOMICS

Het kabinet heeft in 2001 onderkend dat het noodzakelijk is extra te investeren in genomics (op alle terreinen: gezondheid, voeding en landbouw) en ook dat bundeling van de extra inspanningen nodig is om versnippering te voorkomen. Dat heeft geleid tot de instelling van het Nationaal Regieorgaan Genomics, waar gelden uit verschillende bronnen zijn ondergebracht voor coördinatie.

4.1 BUDGET

Het regieorgaan is van start gegaan op 1 januari 2002. Het wordt ondersteund door een klein stafbureau en is gehuisvest bij NWO. Het NRG kan beschikken over een budget van in totaal €296 miljoen, waarvan €53,7 miljoen eerder was toegewezen aan lopende programma's binnen NWO en Senter. Het totale budget is bestemd voor onderzoek naar genomics, versterking van de infrastructuur en economische activiteit met inachtneming van maatschappelijke aspecten.

Onderdeel van het budget zijn de Bsik-gelden (Besluit subsidies investeringen kennisinfrastructuur). Bsik (voorheen ICES-KIS) is een samenwerking tussen de ministeries van Economische Zaken (EZ), Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW), Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV), Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) en Financiën. Eind 2003 heeft het kabinet besloten €800 miljoen te investeren in de Nederlandse kenniseconomie. Na een uitgebreide procedure kwamen samenwerkingsverbanden tussen het bedrijfsleven en de top van de Nederlandse wetenschap - met een mix van maatschappelijk relevant, innovatief doch toepasbaar onderzoek met economische mogelijkheden - voor financiering in aanmerking. Op het terrein van genomics zijn er zes voorstellen toegewezen met een totaal budget van €86 miljoen. Het gaat om het NBIC dat drie onderdelen kent: BioASP levert infrastructuur en capaciteit (SARA, Amsterdam en CMBI, KUN); BiOrange levert onderzoeksondersteuning; BioWise levert opleidingsfaciliteiten. Verder gaat het om het Proteomics Center (NPC), alsmede om vier zogenaamde Innovatieve Clusters (drie op het terrein van gezondheid: VIRGO-consortium, Coeliac Disease Consortium en Nutrigenomics).

4.2 ACTIVITEITEN

In 2002 stelde het NRG haar strategienota op¹⁹. Vervolgens ontplooidde het regieorgaan de volgende activiteiten (zie ook www.genomics.nl).

Selectie van zwaartepunten

Een zwaartepunt is een samenwerkingsverband van Nederlandse onderzoekers, bedrijven en/of collectebusfondsen dat gericht is op een onderzoeksprogramma van toegespitste, consistent met elkaar samenhangende, grensverleggende en innovatieve onderzoeksprojecten. De plannen behelzen wetenschappelijke, maatschappelijke en economische doelstellingen. Elk zwaartepunt heeft een businessplan opgesteld waarin staat hoe de bevindingen uit het onderzoek te gelde zullen worden gemaakt (de zogenoemde valorisatie).

Twee van de vier zwaartepunten hebben een duidelijke oriëntatie op gezondheid: CGC en het CMSB.

Coördinatie van (lopende) onderzoeksprogrammering.

De coördinatie van (lopende) onderzoeksprogrammering betreft het IOP Genomics van Senter (een programma van acht jaar; voor de eerste vier jaar is €21,1 miljoen toegewezen, twaalf projecten zijn sinds 2001 geselecteerd), en drie programma's van NWO, te weten:

- het programma Genomics (2001-2005) dat het fundamentele genomics-onderzoek moet stimuleren (negen programmasubsidies en acht projectsubsidies zijn toegekend, totaal budget € 13,6 miljoen);
- het programma Biomoleculaire Informatica met een budget van € 8,7 miljoen om de vorming van gespecialiseerde BMI-onderzoeksgroepen te stimuleren en de BMI-expertise in bestaande groepen te vergroten;
- het programma Maatschappelijke component genomics-onderzoek dat bedoeld is om ethisch, juridisch, psychologisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek naar de maatschappelijke component van genomics te verrichten (budget € 9,27 miljoen).

Horizon-programma.

Het NRG wil het genomics-onderzoek voor de toekomst veiligstellen. Daarom stimuleert het orgaan hoogwaardig en visionair fundamenteel onderzoek van vooral jonge wetenschappers. Hiervoor is een totaal budget van €12,3 miljoen beschikbaar. De uitvoering van het Horizon-programma is uitbesteed aan ZonMw. Daarnaast is onlangs een fellowship-programma van start gegaan dat individuele reisbeurzen verstrekt.

Center for Society & Genomics (CSG)

In de opdracht aan het regieorgaan is nadrukkelijk gevraagd aandacht te besteden aan de maatschappelijke aspecten van genomics. Dit betreft zowel het onderzoek naar als de communicatie over maatschappelijke aspecten, omdat deze nog een grote mate van versnippering en gebrek aan kritische massa vertonen^{20,21}. Aandacht hiervoor is tevens een integraal onderdeel van de zwaartepunten. Het nieuw opgerichte CSG in Nijmegen heeft de ambitie een landelijk centrum te worden voor de agendaontwikkeling en methodologische vernieuwing. Dit zou moeten leiden tot een gezamenlijke maatschappelijke agenda voor genomics. In totaal is het benodigde budget hiervoor €8 miljoen. Hiervan is €4,3 miljoen afkomstig van het regieorgaan.

4.3 ZONMW

Buiten het NRG om heeft ook ZonMw een programma om genomics-onderzoek te stimuleren. Het betreft het programma gen-omgevingsinteracties dat in 1997 is gestart en nu zo goed als is afgerond. Het programma had een budget van € 2,72 miljoen waarmee 6 projecten zijn gehonoreerd. Het programma beoogt de kennis te vergroten over de interactie tussen genetische factoren en factoren uit de omgeving die een rol spelen bij het ontstaan van variaties in kenmerken en aandoeningen in organismen. Het zwaartepunt ligt derhalve op multifactoriële aandoeningen. Het betreft onder meer het in kaart brengen van genen die bijdragen aan predispositie, zo mogelijk het vergroten van het aantal diagnostische tests ten behoeve van erfelijke aandoeningen en het ontwikkelen van technologieën om variaties in kenmerken te identificeren.

5 TOEPASSING VAN NIEUWE GENETISCHE KENNIS IN DE PRAKTIJK VAN DE GEZONDHEIDSZORG

Dit hoofdstuk analyseert de belemmeringen bij het gebruik van onderzoeksresultaten in de klinische praktijk. Deze belemmeringen zijn zowel wetenschappelijk, organisatorisch als maatschappelijk van aard. Daar waar mogelijk worden suggesties gedaan ter verbetering van de toepassing van genetische kennis.

5.1 ONTWIKKELING VAN GENETISCHE EPIDEMIOLOGIE

Genetische epidemiologie is een jong, maar zich snel ontwikkelend kennisgebied dat zich richt op de rol van erfelijke factoren in de etiologie van aandoeningen. Voor de gezondheidszorg zal dit van groot belang worden. Wat betreft de genetische kennis gaat het om het identificeren van genetische risicofactoren. Van oorsprong richtte het mutatieanalyse-onderzoek zich vooral op familieonderzoek bij monogenetische aandoeningen. In discussies verschuift de focus inmiddels van monogenetische naar complexe multifactoriële aandoeningen. Met de veelvuldiger toepassing van micro-array's en met de robotisering van de moleculaire biologie, groeit ook de kennis over het optreden en de verspreiding van bepaalde typen mutaties in een hele range aan genen die betrokken zijn bij bepaalde aandoeningen. Vervolgens is integratie van genetische en epidemiologische kennis noodzakelijk. Dit vereist grootschalig populatie-onderzoek om de impact van de genetische risicofactoren op het vóórkomen van een aandoening in de algemene bevolking te kunnen kwantificeren. Het opbouwen van populatiebestanden en patiëntcohorten is een belangrijke eerste stap. Evenzeer is het van belang dat er voldoende kennis wordt opgebouwd om al die gegevens te interpreteren en waarden. Voor toepassing van deze nieuwe genetische kennis biedt het familieonderzoek voor de gezondheidszorg vooralsnog het meeste perspectief. De poliklinieken voor erfelijke tumoren en meer recent de polikliniek voor erfelijke hartritmestoornissen wijzen hier ook op, evenals het voorgestelde familieonderzoek voor PH en FH. Voor de komende vijf jaar heeft het kwantificeren van de impact van genetische risicofactoren waarschijnlijk nog weinig direct effect op de geneeskunde en public health. Maar om preventie straks mogelijk te laten zijn, moet er nu gezorgd worden voor meer en beter opgeleide genetisch epidemiologen.

5.2 NIEUWE MEDISCHE KENNIS VRAAGT OM TRANSLATIONEEL EN DOELMATIGHEIDSONDERZOEK

Toepassing van onderzoeksresultaten in de klinische praktijk, oftewel implementatie, gaat veel langzamer dan men wel denkt. Individuele artsen kunnen moeilijk van de totale medische kennis op de hoogte blijven. Dat zou eenvoudiger worden wanneer onderzoekers het tot hun taak rekenden om te benoemen wat dokters en patiënten aan hun onderzoek hebben. Momenteel dienen zich op basis van onderzoek verschillende diagnostische mogelijkheden aan die van betekenis zijn voor therapeutische interventies. Het in kaart brengen van expressiepatronen van een gedefinieerde set genen bepaalt het vervolg van de behandeling. Een goed voorbeeld hiervan is de diagnostiek en vervolgens behandeling van borstkanker. Een ander voorbeeld is genetische diagnostiek van osteoporose-patiënten en het risico op breuken. Maar voordat deze diagnostiek kan worden ingevoerd in de reguliere zorg, is ter validatie retrospectief en prospectief klinisch onderzoek nodig. Hiervoor zijn trials met patiëntencohorten noodzakelijk, die doorgaans een flinke financiële investering vergen. Het spreekt vanzelf dat een groot deel hiervan uit publieke middelen zal moeten komen. Er dient, kortom, nog veel te geschieden aan interpretatie, integratie en validatie van kennis door grootschalig prognostisch en diagnostisch onderzoek. Voor deze ‘tussenstappen’ die voorafgaan aan implementatie is tegenwoordig de term ‘translationeel onderzoek’ in zwang. Hoewel de diagnostische en prognostische mogelijkheden op basis van genomics snel zullen toenemen, valt er niets te implementeren als er geen middelen zijn om kleinschalige bevindingen in grotere groepen te valideren. Translationeel onderzoek is de komende jaren een *conditio sine qua non* voor implementatie in de zorg. Het programma Gentherapie, dat ZonMw op verzoek van VWS heeft ontwikkeld (budget €12 miljoen) is bedoeld voor translationeel onderzoek om die periode van onderzoek naar implementatie te overbruggen. Overigens blijft daarmee de in het GR-advies genoemde behoefte aan meer basaal, inzichtgevend onderzoek overeind. Mogelijk dat ervaring opgedaan met dit programma ook van toepassing zou kunnen zijn op implementatie van genomics-diagnostiek ten behoeve van therapie in het algemeen. Het is elk geval nodig de mogelijkheden voor zowel translationeel onderzoek als implementatie te verbeteren.

Als translationeel onderzoek heeft uitgewezen dat toepassing in de praktijk valide is, ontstaat er tevens behoefte aan kennis over de doelmatigheid en kosteneffectiviteit van een bepaalde behandeling. Ervaring met doelmatigheids-onderzoek bestaat in ruime mate bij ZonMw.

Evenzeer is van belang dat uitgezocht wordt wat de toepassing van de kennis nu feitelijk betekent voor de kwaliteit van leven van de burgers die ermee in aanraking zijn gekomen. Conform het advies van de RMO is het nodig dat hier meer onderzoek naar wordt gedaan.

5.3 BIOBANKEN VERGEMAKKELIJKEN HET KLINISCH ONDERZOEK

In Nederland bestaan unieke mogelijkheden voor onderzoek naar de rol van genen als prognostische factor door een aantal bestaande verzamelingen van lichaamsmateriaal en/of persoonsgegevens. Deze verzamelingen worden biobanken genoemd. Daarin bevinden zich verzamelingen lichaamsmateriaal, bestaande uit weefsels, cellen en/of celcomponenten. Meestal worden naast het lichaamsmateriaal ook gegevens opgeslagen die aan het materiaal gerelateerd zijn, eventueel samen met persoonsgegevens. De meeste biobanken zijn opgezet voor onderzoek naar specifieke ziekten. Voorbeelden van reeds bestaande, grotere biobanken zijn het landelijke pathologisch-anatomisch archief (de PALGA database), en de verzameling hielprikkaartjes op het RIVM.

Daarnaast wordt ook nagedacht over een algemene biobank in Nederland. Het gaat dan om een grote verzameling die voor langdurig gebruik wordt ingericht met materiaal van burgers (ziek en gezond), die zowel prospectief als retrospectief wetenschappelijk onderzoek tot doel heeft. Een essentieel kenmerk van een algemene biobank is de bewuste strategie om materiaal en gegevens te verzamelen voor nu nog niet geformuleerde onderzoeksdoelen. Een werkgroep binnen het Forum FBG heeft daarover recent een signalement voorbereid²². In dit Forum zijn veldpartijen en de overheid vertegenwoordigd, onder meer ook de RMW, de GR en de RGO, waarbij in dit geval ook vertegenwoordigers uit de politiek zich hebben aangesloten. Met het signalement is beoogd argumenten aan te dragen voor een beleidsmatig kader voor het inrichten van een algemene biobank, waarbij de vraag is tot op welke hoogte de overheid faciliterend of sturend zou willen optreden. Het is nodig eerst te onderzoeken hoeveel onderzoekers hoe vaak gebruik zouden maken van zo'n biobank.

Een biobank is 'op de tekentafel' te ontwerpen, maar dat vereist grote investeringen. Het is beter te beginnen met een aantal bestaande verzamelingen, die zo nodig beter worden ontsloten. Vervolgens kunnen deze geleidelijk worden uitgebreid en uitgebreid met andere collecties. Onderzoekers hebben een duidelijke voorkeur voor dit model van geleidelijke groei. De inventarisatie van bestaande biobanken en cohorten door de RMW (zie 3.3) is hiervoor van groot belang. Het ligt in de rede na afronding daarvan de wenselijkheid, haalbaarheid en aanpak in overleg met landelijke partijen verder aandacht te geven.

Verskillende aspecten die betrekking hebben op draagvlak onder de bevolking, opzet, organisatie en financiering zijn nog niet uitgekristalliseerd. Alle privacy-aspecten, verzekeringsaspecten, en ethische aspecten (wat wil en moet ik wel of niet weten) die met biobanken samenhangen, zijn op te vatten als concrete maatschappelijke aspecten van genomics. Een eerste aanzet voor het regelen van de privacy is gegeven met het opstellen van de Code Goed Gebruik (voor lichaamsmateriaal) door de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen. In 2005 komt naar verwachting de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal gereed, waarin de wettelijke basis voor het gebruik van lichaamsmateriaal wordt geregeld. Ook de bewaartermijn van lichaamsmateriaal en medische gegevens zal overeenkomstig het advies van de GR aangepast moeten worden.

5.4 UITWISSELING VAN EXPERTISE EN SAMENWERKING

Het NRG heeft in de eerste jaren van zijn bestaan een grote stap gezet in het selecteren en opzetten van de zwaartepunten, de onderzoeksprogrammering en de aandacht voor maatschappelijke aspecten. Conform de strategie en de opdracht van het kabinet, is er ook duidelijk aandacht voor valorisatie. Onder valorisatie wordt verstaan het commercialiseren van bevindingen uit het onderzoek door (nieuwe) bedrijven.

Hoewel het NRG in zijn opdracht de taak heeft de genomics in Nederland te stimuleren, lijkt het erop dat verschillende hierboven genoemde aspecten die voor de gezondheidszorg van wezenlijk belang zijn, nog wachten op nadere invulling. De RGO wil het belang hiervan graag benadrukken, hoewel hij zich realiseert dat niet alles tegelijk kan. En als de gezondheidszorg inderdaad de vruchten wil plukken van de door genomics-onderzoek nieuw gecreëerde mogelijkheden, dan is het nodig over de periode na 2007 na te denken. Om de continuïteit te waarborgen zal vervolgfianciering noodzakelijk blijken.

Er is niet alleen een goede verankering van het nu uitgezette, veelal hypothesegenerende onderzoek nodig, maar ook een strategie om via validerend, translationeel onderzoek tot implementatie in de gezondheidszorg te komen. Dit vereist versterking van de samenwerking tussen het NRG en andere organisaties, waarbij het niet in de rede ligt de samenwerking te beperken tot één organisatie. Behalve het gebied ALW bieden binnen NWO ook CW, de Stichting TW en voor de gezondheidszorg bij uitstek ZonMW, als directe schakel tussen onderzoek en praktijk-specifieke kennis en expertise waarvan meer gebruik valt te maken. Tenslotte kan worden gewezen op de programmacommissie van het IOP Genomics – een multidisciplinaire groep van deskundigen – die behulpzaam kan zijn bij het ontwikkelen van een visie voor de middellange termijn.

6 CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

In dit hoofdstuk worden de conclusies samengevat en worden vijf aanbevelingen gegeven. Met deze aanbevelingen worden de ministeries (VWS, OCenW, EZ), intermediaire organisaties (o.a. NWO, NRG), maar ook de veldpartijen zelf (onderzoekers, beroepsgroepen en patiëntenorganisaties) aangesproken.

Voor de uitvoering is het van belang te kijken naar de verschillende verantwoordelijkheden. Zo kunnen de ministeries in hun opdrachten aan intermediaire organisaties blijk geven van hun verantwoordelijkheid, zijn organisaties als het NRG nu eenmaal aangewezen als uitvoerder van het kabinetsbeleid op het terrein van genomics (het beheert daartoe ook de financiële middelen), en moeten de veldpartijen vooral gebruik maken van hun eigen expertise. Met nadruk zij hier gesteld dat sturing en ‘eigen richting’ in balans moeten zijn.

1. De wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van de genetica maken het mogelijk gezondheidswinst te boeken door middel van screening, zowel van pasgeborenen als van volwassenen. Ten eerste kan ziekte last bij de onderzochten worden voorkomen of sterk verminderd. Ten tweede kan screening ook betrekking hebben op dragerschap. De GR formuleert op korte termijn aanbevelingen over verschillende vormen van screening.
2. Voor inzicht in multifactoriële aandoeningen is genetische epidemiologie van groot belang. Onderzoek vergt kennis en capaciteit om de vele gegevens te interpreteren en te waarderen. Het belang van meer menskracht en een hogere kwaliteit van bioinformatica-onderzoek moet worden benadrukt. Vooral de epidemiologische, wiskundige en methodologische aspecten behoeven versterking.
3. Gegevens uit onderzoek van monogenetische en multifactoriële aandoeningen zijn bruikbaar voor klinische toepassingen. Voordat er sprake kan zijn van implementatie moet er zowel klinisch onderzoek (integratie, interpretatie en validatie) als mede doelmatigheidsonderzoek hebben plaatsgevonden. De mogelijkheden voor dergelijk translationeel onderzoek moeten worden verruimd om straks implementatie mogelijk te maken. Het ligt in de rede gebruik te maken van de kennis en expertise hierover bij ZonMw.
4. Biobanken vormen een belangrijk onderdeel van de infrastructuur voor klinisch onderzoek. Voor het behoud van bestaande banken dienen bewaartermijnen spoedig verlengd te worden. Het is wenselijk dat op beleidsniveau een uitspraak wordt gedaan over het al dan niet opzetten van een algemene biobank. In afwachting van de inventarisatie van de KNAW,

bestaat in het veld een voorkeur voor een geleidelijke groei model; hiervoor zijn relatief geringe investeringen nodig.

5. Om de toepassing van resultaten van genomics-onderzoek in de gezondheidszorg te faciliteren, is het van belang dat het NRG meer differentieert naar output en de juiste partners zoekt met bestaande expertise. Output is meer dan valorisatie alleen. Juist bij de medisch georiënteerde zwaartepunten heeft toepassing in de klinische praktijk meerwaarde. Daartoe is het aan te raden de bestaande samenwerking uit te breiden tussen het NRG en de gebieden van NWO die specifieke kennis en expertise bezitten op het terrein van translationeel onderzoek, implementatie, en doelmatigheidsonderzoek. Dat zou overigens op basis van reciprociteit moeten gebeuren.

Tenslotte: in dit eerste jaarbericht is genomics het uitgangspunt geweest. Zoals aangegeven overlapt genomics deels met de medische biotechnologie die voor VWS de overkoepelende term is. Het is nodig in de komende tijd te onderzoeken of het mogelijk is dit op elkaar af te stemmen.

LIJST MET AFKORTINGEN

AWBZ	Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten
CF	Cystic fibrose (taaislijmziekte)
CGC	Cancer Genomics Center
CMSB	Center for Medical Systems Biology
CSG	Centre for Society and Genomics
CvZ	College voor Zorgverzekeringen
EZ	Ministerie van Economische Zaken
FBG	Forum Biotechnologie en Genetica
FH	Familiaire hypercholesterolemie
GR	Gezondheidsraad
IC	Innovatief Cluster
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
NBIC	Netherlands Bioinformatics Center
NPC	Netherlands Proteomics Center
NRG	Nationale Regieorgaan Genomics
OCW	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
PGD/PGS	Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening
PH	Primaire hemochromatose
PKU	Fenylketonurie
RGO	Raad voor Gezondheidsonderzoek
RMO	Raad voor Maatschappelijke Ontwikkeling
RMW	Raad Medische Wetenschappen
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
STG	Stichting Toekomstscenario's Gezondheidszorg
StOEH	Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesteroliemie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VROM	Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
WBP	Wet Bescherming Persoonsgegevens
ZonMw	Zorgonderzoek Nederland Medische Wetenschappen

REFERENTIES

- 1 Agenda Medische Biotechnologie, beleidsvoornemens 2004-2007. Ministerie van VWS, oktober 2004.
- 2 Nieuwe toepassingen van genetische kennis in de gezondheidszorg: Welke kennis is nodig?, april 2002, RGO.
- 3 Invoering van een programma voor vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte, 27 maart 2003, CvZ.
- 4 Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap; over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en genterapie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publicatie nr 31/89.
- 5 Commissie Genterapie. Genterapie. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/12. ISBN: 90-5549-165-9.
- 6 Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/22. ISBN: 90-5549-057-1.
- 7 Farmacogenetica: Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/19. ISBN: 90-5549-332-5.
- 8 Bewaartermijn patiëntengegevens. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/08. ISBN: 90-5549-522-0.
- 9 Publiekskennis genetica. Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/05. ISBN: 90-5549-473-9.
- 10 Prenatale screening (2); Downsyndroom, neralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/06 ISBN: 90-5549-519-0.
- 11 GR-adviezen in voorbereiding:
Neonatale screening.
Pre-implantatie genetische diagnostiek en screening.
- 12 Biowetenschap en beleid (advies en achtergrondstudie), RVZ, 2002, ISBN 90 5732 101 7.
- 13 Schetsen of etsen; toekomstverkenning over de mogelijke effecten van de biotechnologie op de organisatie van de gezondheidszorg, Stichting Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG), 2002, ISBN 90 352 2475 2.
- 14 Toepassing van de genetica in de gezondheidszorg, Gevolgen van de ontwikkelingen voor de huidige wet- en regelgeving, ZonMw in opdracht van ministerie van VWS, november 2003.
- 15 De gevolgen van het octrooieren van humane genen voor het wetenschappelijk onderzoek in Nederland, Advies van de Commissie Genocrooien, KNAW, augustus 2003, ISBN 90 6984 392 7.

- 16 Standpunt genootrooien, kamerstuk 28-11-2003. Ministerie van VWS, GMT/MT 2432733.
- 17 De zorgwekkende gevolgen van het octrooieren van humane genen voor de gezondheidszorg en het wetenschappelijk onderzoek in Nederland. NJ Leschot en MMAM Mannens, Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:1712-1715.
- 18 Humane genetica en samenleving; Bouwstenen voor een ander debat, RMO, mei 2004.
- 19 De Nationale Genomics Strategie, strategisch plan 2002-2006.
- 20 Dromen, angsten en fantasie over genomics, de publieke verankering van het genomics onderzoek, februari 2003, NRG .
- 21 Speuren in de complexe wereld van maatschappij en genomics, stand van zaken, september 2003, NRG.
- 22 Een algemene biobank in Nederland: kansen voor innovatie in de gezondheidszorg, wetenschap en kenniseconomie. FBG Issue Paper, september 2004.

BIJLAGE 1

OVERZICHT VAN GESPREKSPARTNERS

prof. dr. G.J.B. van Ommen	CMSB
prof. dr. E. Klasen	LUMC
prof. dr. J.L. Bos	CGC
mw. drs. J.E. Speksnijder	CGC
dr. P. Folstar	NRG
drs. G. van der Starre	NRG
prof. dr. S.W.J. Lamberts	Erasmus MC, oud-voorzitter RGO-advies Nieuwe toepassingen genetische kennis
drs. H.J. Smid	ZonMw
mw. dr. M. Brandsma	ZonMw
mw. drs. J. Ravensbergen	ZonMM
mw. dr. M Stukart	RMW
dr. M. van der Graaff	FBG
drs. J.B. van den Wijngaard	VWS
dr. G.J. Olthof	VWS
mw. drs. P. Groeneveld	VWS
dr. ir. C.M. Vos	VWS
mw. prof dr. M. de Visser	GR
mw. dr. L van 't Veer	NKI (raadslid RGO)
dr. P.A. Bolhuis, secretaris	GR
mw. dr. I. Meijer, secretaris	RGO

BIJLAGE 2

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

De voorzitter van de Raad voor Gezondheidsonderzoek
prof. dr. H.G.M. Rooijmans
Postbus 16052
2500 BB DEN HAAG

Org. nummer
BIO/ICT-2059162

Inrichtingen nr.
C.M. Vos

Doelnummer
070 - 3405057

Druk Hoog
28 APR. 2000

Onderwerp

Stigpen

1ste brief

Adviesvraag Public Health en Genomics

Geachte heer Rooijmans,

Op de beleidsrekenen waarvoor VWS (medel-)verantwoordelijkheid draagt, is sprake van een aantal maatschappelijke en wetenschappelijk/technologische ontwikkelingen die tot aanzienlijke veranderingen van de gezondheidssector aanleiding zullen geven. Die veranderingen betreffen in essentie een omslag in denken van ziektegericht naar gezondheidsgericht, van cure naar preventie. Binnen het ministerie van VWS zijn die veranderingen nader geduid en zijn twee daaraan gerelateerde kennislacunes geïdentificeerd, die liggen op de gebieden Public Health en Genomics. De komende jaren zullen deze gebieden in het onderzoeks- en kennisbeleid van OCerW en VWS een prominente plaats krijgen, vanuit beide observatie dat deze kennisgebieden onvoldoende binnen de huidige kennisinfrastructuur worden opgepakt.

Onze vraag aan de RGO is om vanuit het perspectief van het volkgezondheid- en gezondheidszorgbeleid de kennislacunes op het gebied van Public Health en Genomics nader in kaart te brengen en aanbevelingen te doen op welke wijze het onderzoek naar deze thema's het beste gestalte kan krijgen binnen de Nederlandse kennisinfrastructuur. De vraagstellingen die achter de container-begrippen 'Public Health en 'Genomics' schuil gaan, zijn breed en betreffen veel aspecten. De vraag aan de RGO is de essentie van de bedoelde gebieden in onderzoekstermen te benoemen en aan te geven wat er nodig is om beide gebieden op een adequaat niveau te verankeren in de huidige kennisinfrastructuur. De probleembeleving onzezijds is dat de huidige kennisinfrastructuur niet is ingericht om de bedoelde kennislacunes adequaat op te vullen. Er zijn nog weinig kadens van waaruit de relevante vragen kunnen worden opgepakt. Nieuwe onderzoekprogramma's en nieuwe, multidisciplinair samengestelde onderzoeksteams lijken nodig om in de boven geduide kennislacunes te voorzien.

Postbus 20190
2500 EJ DEN HAAG
Telefoon (070) 340 79 11
Fax (070) 340 78 34

Bezoekadres:
Paradeplein 5
2011 KK DEN HAAG

Correspondentie uitsluitend
in/naam van het postadres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.

Internetadres:
www.mvws.nl

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Staf
2
Kamers
BIO/ICT-2059162

VWS

De adviesvraag betreft dus in belangrijke mate een afbakeningsvraag. De uitnodiging is de afbakening niet te nauw te kiezen en tevens de reeds bestaande invulling en programma's op dit gebied in ogenschouw te nemen. Met betrekking tot Public Health zouden wij het op prijs stellen wanneer u 'vragen met betrekking tot determinanten van gezondheid (wat ervaren we als gezond) en de relatie tussen gedrag en gezondheid' nadrukkelijk in ogenschouw wilt nemen. Wij weten dat binnen de RGO wordt overwogen te adviseren over het onderzoek op het gebied van de sociale geneeskunde en de arbeidsgeneeskunde. Deze onderwerpen hebben duidelijke Public Health aspecten. Wij kunnen ons voorstellen dat u deze onderwerpen een plaats kunt geven binnen de thematiek van Public Health. Contactpersoon binnen VWS voor dit onderwerp is mw drs. P.A. Lookemeijer, tel 070 - 3407218.

Wat betreft het thema Genomics gaat het ons nadrukkelijk om de kennisontwikkeling die nodig is om de producten, hulpmiddelen en zorg-praktijken die voortkomen uit genomics op een verantwoorde wijze maatschappelijk in te bedden. Het preklinische onderzoek krijgt reeds veel aandacht. Wat echter met het oog op de toekomst ook nodig is, is kennisontwikkeling op het gebied van klinische toepassingen en maatschappelijke effecten. Wij verzoeken u uw advisering rondom genomics met name te richten op de klinische en maatschappelijke aspecten, uiteraard rekening houdend met de initiatieven en programma's op het preklinische vlak. Contactpersoon binnen VWS voor dit onderwerp is dr. dr. v. C.M. Vos, tel 070 - 3405057.

Wij verzoeken u de mogelijkheden te bezien deze onderwerpen nog dit jaar te agenderen. De advisering kan wat ons betreft in fasen en in de vorm van deelrapporten plaats vinden. In principe zijn Public Health en Genomics aparte onderwerpen en verdienen ze aparte advisering. Er lijkt evenwel enige sprake van overlap, in hoeverre u de thema's gezamenlijk dan wel gescheiden of nog verder opgesplitst in subthema's wilt behandelen, laten wij graag over aan uw inzicht. Wij stellen ons voor in het kader van de voorbereiding van het werkprogramma 2001 - 2002 met u nadere afspraken te maken over de planning van het uit deze adviesaanvraag voortvloeiend adviestraject, alsmede over de prioritering van de verschillende adviesonderwerpen.

Wij hebben deze adviesaanvraag open willen formuleren. De vraag is uw expertise in te zetten om tot zo zinnig mogelijke afbakeningen en articulaties van de boven gebude thema's te komen, zodat de appelleren aan de kennisinfrastructuur en vervolgens tot relevante kennisontwikkeling leiden.

Hoogachtend,

de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

dr. E. Borst Eilers

de Minister van Onderwijs,
Cultuur en Wetenschappen,

dr. C.M.L.H.A. Hermans

