



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Public health genomics

Wat zijn de kansen voor preventie?

RIVM rapport 270524001/2013

M. van den Berg | H.J. van Kranen



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Public health genomics
Wat zijn de kansen voor preventie?

RIVM Rapport 270524001/2013

Colofon

© RIVM 2013

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

M. van den Berg
H.J. van Kranen

Contact:
Matthijs van den Berg
centrum Voeding, Preventie en Zorg
matthijs.van.den.berg@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ZonMw (projectnummer 20005095407), ten behoeve van de Programmakaderbrede Commissie Preventie

Rapport in het kort

Public health genomics: wat zijn de kansen voor preventie?

In Nederland wordt op het genoom gebaseerde kennis en technologie nog weinig toegepast in de publieke gezondheidszorg. De ontwikkelingen op dit vakgebied, dat public health genomics wordt genoemd, gaan ook in Nederland langzamer dan verwacht. Deskundigen hebben hier verschillende verklaringen voor, waaronder de biologische complexiteit van het genoom en de interacties met de omgeving, en de vaak lage voorspellende waarde van genetische variaties voor chronische ziekten. Daarnaast ervaren deskundigen de trage besluitvorming en maatschappelijke discussies over nieuwe mogelijkheden op het gebied van public health genomics als vertragend.

Toch zijn er veelbelovende ontwikkelingen voor toekomstige toepassingen van public health genomics. Dit geldt met name voor ziektepreventie, bijvoorbeeld het gebruiken van genetische risicoprofielen bij kankerscreening, het toepassen van prenatale testen die meer zekerheid en minder risico's bieden dan de huidige testen, en het screenen van paren met een kinderwens op dragerschap van erfelijke aandoeningen. Van genomics-toepassingen bij gezondheidsbevordering zijn minder hoge verwachtingen. Zo lijkt het communiceren van genetische risicoinformatie over ziekten als diabetes of hart- en vaatziekten maar beperkte toegevoegde waarde te hebben bij leefstijlinterventies.

In opdracht van ZonMw heeft het RIVM de stand van zaken van public health genomics in Nederland en de kansen voor preventie in kaart gebracht. Het onderzoek bestond uit literatuurinventarisatie, deskundigenconsultatie en een viertal casestudies. Voor de deskundigenconsultatie werden deskundigen in Nederland op het gebied van public health genomics, of een gerelateerd vakgebied, uitgenodigd om aan een online discussieplatform deel te nemen. Hierbij konden zij reageren op stellingen over huidige toepassingen en toekomstverwachtingen van public health genomics.

Trefwoorden: genomics, publieke gezondheid, preventie, screening, leefstijl

Abstract

Public health genomics: what are the opportunities for prevention?

In the Netherlands, applications of genomics in public health are still rather scanty. Progress in public health genomics is lagging behind expectations. Experts in the field of public health genomics mentioned several contributing factors, including: biological complexity, low predictive value, slow decision-making and public debate.

However, there are still promising developments for applications of public health genomics in the future. This holds especially for disease prevention, for example: risk stratification in cancer screening, non-invasive prenatal testing, and preconception carrier screening. With respect to applications of genomics in health promotion, expectations are more modest. This is illustrated by the limited additional value of genetic risk information about non-communicable diseases to the effectiveness of lifestyle interventions.

ZonMw commissioned RIVM to explore the state of the art of public health genomics in the Netherlands with special emphasis to the opportunities for disease prevention and health promotion. The study consisted of a literature survey, an expert consultation, and four case studies. For the expert consultation, Dutch public health genomics experts were invited to participate in an online discussion forum, where people could respond to statements about current applications and future prospects in relation to public health genomics.

Key words: genomics, public health, prevention, screening, lifestyle

Inhoud

Samenvatting—9

1 Inleiding—13

- 1.1 Achtergrond—13
- 1.2 Doelstelling—13
- 1.3 Aanpak—14
- 1.4 Leeswijzer—15

2 Public health genomics—17

- 2.1 Wat is public health?—17
- 2.2 Wat betekent genomics?—18
- 2.3 Wat verstaan we onder public health genomics?—23

3 Deskundigenconsultatie—29

- 3.1 Huidige toepassingen—29
- 3.2 Toekomstverwachtingen—30
- 3.3 Volksgezondheid en zorgkosten—32

4 Casestudies—35

- 4.1 Niet-invasief prenataal onderzoek—35
- 4.2 Screening op Lynch syndroom—38
- 4.3 Ziekenhuisinfecties—40
- 4.4 Stoppen met roken—42

5 Beschouwing—47

- 5.1 Conclusies—47
- 5.2 Aanbevelingen—49

Literatuur—53

Bijlage 1—61

Bijlage 2—63

Bijlage 3—67

Samenvatting

Signalement in opdracht van ZonMw over public health genomics

Binnen de publieke gezondheidszorg wordt steeds meer geschreven en gesproken over public health genomics. Er is echter een wisselend beeld van de stand van de kennis over public health genomics en de betekenis ervan voor de praktijk van preventie in Nederland, nu en in de toekomst. In opdracht van ZonMw zijn daarom de stand van zaken van public health genomics in Nederland en de kansen voor preventie in kaart gebracht. Het onderzoek bestond uit literatuurinventarisatie, deskundigenconsultatie en het uitwerken van een aantal casestudies. Voor de deskundigenconsultatie werden Nederlandse deskundigen op het gebied van public health genomics, of een gerelateerd vakgebied, uitgenodigd voor deelname aan een online discussieplatform, waar men kon reageren op stellingen over huidige toepassingen en toekomstverwachtingen met betrekking tot public health genomics.

Public health genomics is een jong vakgebied maar krijgt steeds meer aandacht

Public health genomics is een relatief jong vakgebied. In de Verenigde Staten is binnen de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) al zo'n 15 jaar een Office of Public Health Genomics (OPHG) actief. In Europa zijn de ontwikkelingen van recenter datum. Zo startte bijvoorbeeld het Public Health Genomics European Network (PHGEN) in 2006 en kent de European Public Health Association (EUPHA) sinds 2005 een sectie Public health genomics. In Nederland is pas sinds enkele jaren expliciete aandacht voor het onderwerp public health genomics. In 2008 nam de Nederlandse Associatie voor Community Genetics de term public health genomics op in haar naam. Er verschijnen ook steeds meer wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp en er is zelfs een tijdschrift dat Public Health Genomics heet. Daarnaast zijn er tientallen instituten, netwerken en projecten op dit gebied ontstaan.

Smallere afbakening van public health genomics dan brede Bellagio-definitie

In 2005 is in het Italiaanse Bellagio door een groep internationale deskundigen een definitie van Public health genomics opgesteld: '*The responsible and effective translation of genome-based knowledge and technologies for the benefit of population health.*' Deze zogenoemde Bellagio-definitie is zo breed dat ook toepassingen van genomics in de curatieve zorg eronder vallen. Dit signalement is geschreven ten behoeve van de preventieprogramma's van ZonMw. Daarom is er voor gekozen om een smallere afbakening van public health genomics te hanteren: de toepassing van genomics in de publieke gezondheidszorg. In dit signalement zijn de ontwikkelingen en toepassingen van genomics bij diagnostiek en therapie dus buiten beschouwing gelaten.

Uiteenlopende meningen en beelden over public health genomics

De online consultatie van Nederlandse deskundigen op het gebied van public health genomics leidde tot een gemengd beeld van de huidige en toekomstige toepassingen van public health genomics. Bij veel onderwerpen lopen de meningen uiteen over wat van de ontwikkelingen in public health genomics verwacht kan worden. Bijvoorbeeld over de termijn waarop genomics-onderzoek in het bevolkingsonderzoek naar dikke-darmkanker zal worden geïntroduceerd, variëren de meningen van enkele jaren tot enkele decennia.

Ontwikkelingen in public health genomics gaan langzamer dan verwacht

Er worden veel voorbeelden gegeven waarbij de ontwikkelingen op het gebied van public health genomics langzamer gaan dan verwacht. Veelgenoemde oorzaken hiervoor zijn de grote biologische complexiteit, de lage voorspellende waarde, de trage besluitvorming en de maatschappelijke discussie. Daarnaast wordt het ontbreken van kennis en kunde bij professionals en burgers als belemmerende factor voor toepassing van public health genomics genoemd. Ook wordt aangegeven dat er relatief veel aandacht is voor ontdekken en weinig voor implementatie.

Veelbelovende ontwikkelingen bij screening, minder bij leefstijlverandering

Wat betreft de verwachtingen voor de toekomst, ziet men veelbelovende ontwikkelingen bij de screenings (dragerschapscreening, prenatale screening, neonatale screening, kankerscreening), maar minder op andere preventiegebieden (gezondheidsbevordering, preventieve medicatie, infectieziektebestrijding). Een belangrijke vraag bij leefstijl is of genetische informatie bij zal kunnen dragen aan gedragsverandering. Daarover bestaan verschillende inzichten. Veel deskundigen achten voor preventie van veelvoorkomende chronische ziekten (diabetes, kanker, hart- en vaatziekten, et cetera) andere risicofactoren vooralsnog belangrijker.

Niet invasieve prenatale test op downsyndroom: zekerheid zonder risico's?

Ter illustratie van de kansen van public health genomics voor preventie zijn vier voorbeelden van mogelijke toepassingen van genomics in de publieke gezondheidszorg uitgewerkt. De eerste casestudie betreft *non invasive prenatal testing*. De huidige prenatale screening op downsyndroom heeft nadelen omdat de screeningstest geen zekerheid geeft en het diagnostisch onderzoek risico's met zich meebrengt. *Non invasive prenatal testing*, waarbij het foetale DNA dat in het maternale bloed circuleert onderzocht wordt, heeft deze nadelen in veel mindere mate. Verschillende onderzoeken laten zeer gunstige testeigenschappen zien, met een sensitiviteit en specificiteit die beide de 100 procent benaderen. Echter, de kosteneffectiviteit en toepasbaarheid van NIPT als primaire screeningstest voor downsyndroom moeten nog aangetoond worden voordat grootschalige implementatie aan de orde is.

Lynch syndroom: cascadescreening op erfelijke darmkanker?

De tweede casestudie gaat over cascadescreening op Lynch syndroom. Het is de meest voorkomende vorm van erfelijke dikke-darmkanker en wordt veroorzaakt door genetische defecten in een bepaalde klasse van DNA-herstelgenen. Na vaststelling van een dergelijke predisponerende gen-mutatie bij een (dikwijls relatief jonge) patiënt wordt bij eerstegraads familieleden nader onderzoek naar het voorkomen van dezelfde mutatie gedaan. Dragere hiervan worden vervolgens regelmatig gecontroleerd en waar nodig worden risicoreducerende operaties uitgevoerd. Op basis van modelstudies wordt geschat dat middels een actief cascadescreeningsprogramma in Nederland enkele honderden gevallen van darmkanker per jaar voorkomen zouden kunnen worden.

Uitbraken van (ziekenhuis)infecties sneller onder controle met genomics?

De derde casestudie bevindt zich op het domein van de infectieziektebestrijding. In toenemende mate wordt het volledig in kaart brengen van het genoom van de ziekteverwekker toegepast als hulpmiddel bij uitbraken van bijvoorbeeld ziekenhuisinfecties en voedselinfecties. Door vergelijking van het complete genoom van de ziekteverwekker bij verschillende patiënten, kan de infectieroute

en de infectiebron snel en efficiënt in kaart worden gebracht. Afhankelijk van de ziekteverwekker en het type uitbraak kan dit sterk toegevoegde waarde hebben ten opzichte van gangbare technieken. Recent verschenen enkele voorbeeldstudies waarin validiteit en utiliteit op relatief kleine schaal werd aangetoond. Dit betrof bijvoorbeeld een aantal risicovolle ziekteverwekkers in ziekenhuizen, waaronder een MRSA-uitbraak in een couveuseafdeling en een Klebsiella-uitbraak.

Is genomics van toegevoegde waarde bij leefstijlverandering?

De vierde en laatste *casestudie* ligt op het vlak van gezondheidsbevordering. Er zijn veelbelovende ontwikkelingen richting het op maat aanbieden van farmacologische ondersteuning bij het stoppen met roken. Duidelijk is dat de effecten van dergelijke middelen afhankelijk zijn van het genetisch profiel van de roker, zowel voor het omgaan met het verslavend agens als voor het omgaan met het antiverslavingsmiddel. Toepassing in de praktijk is echter nog niet aan de orde; daarvoor is prospectief praktijkonderzoek nodig dat laat zien dat genetisch testen op een combinatie van genetische variaties daadwerkelijk leidt tot een substantiële verbetering van de effectiviteit. Een andere toepassingsmogelijkheid bij gezondheidsbevordering is om genomics-informatie in te zetten bij leefstijlinterventies. Uit verschillende reviews blijkt echter dat testen op en communiceren van genetische risico's op leefstijlgerelateerde aandoeningen tot op heden weinig bijdraagt aan gedragsverandering.

Public health genomics: huidige toepassingen beperkt, kansen voor de toekomst

Er zijn in Nederland, evenals in het buitenland, nog maar weinig toepassingen van genomics in de publieke gezondheidszorg. Toepassingen van genomics in de curatieve gezondheidszorg hebben de afgelopen jaren al wel een hoge vlucht genomen. Die zijn echter in dit signalement buiten beschouwing gelaten. De ontwikkelingen op het gebied van public health genomics gaan ook in Nederland op veel terreinen langzamer dan aanvankelijk werd verwacht, maar er zijn veelbelovende ontwikkelingen voor de toekomst. Dit geldt vooral voor ziektepreventie en minder voor gezondheidsbevordering. Op dit moment is de bijdrage van public health genomics aan de volksgezondheid dus beperkt. Er is op dit gebied nog veel fundamenteel en translationeel onderzoek nodig om genomics-kennis en -technologie te ontwikkelen en in nuttige preventietoepassingen te vertalen, die ten goede kunnen komen aan de volksgezondheid in Nederland.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Public health genomics staat in de belangstelling

Het onderwerp public health genomics staat in de belangstelling. Het aantal internationale wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp is de afgelopen jaren snel toegenomen. Er is sinds 2009 zelfs een wetenschappelijk tijdschrift met de titel 'Public Health Genomics'. In de Verenigde Staten heeft het Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sinds eind vorige eeuw een Office of Public Health Genomics (OPHG) met als doel om met genomics-kennis ziektepreventie en gezondheidsbevordering te verbeteren.

Public health genomics netwerken in Europa

In Europa is sinds 2005 het door de Europese Commissie gefinancierde Public Health Genomics European Network (PHGEN) actief. Dit netwerk bracht in 2012 de zogenoemde Declaration of Rome uit, met richtlijnen en aanbevelingen voor de toekomst van public health genomics in Europa. Sinds 2005 kent de Europese Public Health Associatie (EUPHA) een sectie Public Health Genomics, gericht op het bevorderen en versterken van onderzoek in dit vakgebied, het uitwisselen van kennis en ervaring, het faciliteren van samenwerking binnen de public health genomics.

Ook in Nederland is toenemende aandacht voor public health genomics

Ook in Nederland is deze toenemende aandacht voor public health genomics zichtbaar. Zo breidde de Nederlandse Associatie voor Community Genetics haar naam in 2008 uit met de toevoeging 'en Public Health Genomics'. De Maastrichtse onderzoeksschool CAPHRI kent bijvoorbeeld sinds 2008 een afdeling die zich met dit onderwerp bezighoudt en binnen het EMGO-instituut van het VU medisch centrum is al geruime tijd de interdisciplinaire onderzoeksgroep 'Community genetics' actief. In het Nationaal Kompas Volksgezondheid van het RIVM wordt aandacht besteed aan genetische factoren als categorie gezondheidsdeterminanten. Daarbij komt sinds een aantal jaren het onderwerp public health genomics ook aan bod.

1.2 Doelstelling

Wisselend beeld over public health genomics

Er lijkt een wisselend beeld te zijn van de stand van de kennis over public health genomics en de betekenis ervan voor de praktijk van preventie. Enerzijds verschijnen er regelmatig hoopvolle verhalen in de media en worden er optimistische toekomstverwachtingen geuit in artikelen. Anderzijds zijn er ook wetenschappers die erop wijzen dat ontwikkelingen langzamer gaan dan verwacht en dat te optimistische verwachtingen niet reëel zijn. Daarnaast is niet altijd duidelijk wat het vakgebied public health genomics precies omhelst en lijken er verschillende benaderingen te zijn. Daarom heeft ZonMw aan het RIVM gevraagd een signalement te maken over de stand van zaken van public health genomics in Nederland en de kansen voor preventie.

Signalement ter informatie voor en ondersteuning van ZonMw

De doelstelling van het signalement is tweeledig. In de eerste plaats is het doel om het preventiekader van ZonMw te informeren over public health genomics. Daarbij gaat het bijvoorbeeld om definiëring, stand van de wetenschappelijke kennis, en mogelijkheden voor toepassing in praktijk. In de tweede plaats is het doel om ZonMw te ondersteunen bij besluitvorming over dit onderwerp. Daarbij

gaat het bijvoorbeeld om besluiten over onderzoeksprogrammering en beoordeling van subsidieaanvragen.

1.3 Aanpak

Aanpak in drie stappen

De aanpak bestond uit een drietal stappen. Stap één bestond uit een literatuurinventarisatie. Stap twee was een deskundigenconsultatie. Stap drie betrof een aantal casestudies. Tussen de verschillende stappen is overleg geweest met twee begeleidingscommissies (ZonMw en RIVM). Conceptversies van de casestudies en van het gehele signalement zijn aan aantal specifieke deskundigen voorgelegd (Zie Bijlage 1).

Stap één: inventarisatie van relevante public health genomics literatuur

In de eerste plaats voerden we een literatuurinventarisatie uit, waarbij we relevante rapporten, overzichtsartikelen en enkele belangrijke papers op het gebied van public health genomics selecteerden. Onderdeel van deze eerste stap was ook het inventariseren welke definities van public health genomics door verschillende instituten en onderzoekers gebruikt worden, en het bepalen van de afbakening voor dit signalement. Ten slotte werd in deze stap ook een globale beschrijving van het speelveld van public health genomics gemaakt. In dit kader brachten we in kaart welke relevante netwerken, vakgroepen en onderzoeksprojecten er op het gebied van public health genomics zijn, internationaal en in Nederland.

Stap twee: deskundigenconsultatie middels internetdiscussie

In de tweede stap hebben we een groep Nederlandse deskundigen op het gebied van public health genomics gevraagd naar hun visie op public health genomics, naar de huidige toepassingen van public health genomics en naar hun verwachtingen voor de toekomst. Dit hebben we gedaan middels een internetdiscussie via het platform van Synmind (www.synmind.nl). De methode van Synmind is een kwalitatieve methode. Het gaat om de argumenten en suggesties die de deelnemers naar voren brengen. Op basis van het eigen netwerk, de literatuur, en internet hebben we eerst een groslijst van 75 Nederlandse deskundigen met kennis op het gebied van public health genomics (of aanpalende gebieden) samengesteld. Deze mensen hebben we vervolgens gevraagd in te loggen op de website van Synmind, waar men kon reageren op stellingen en op elkaar. De internetdiscussie was opengesteld van eind mei tot half juli 2012. Er hebben 25 deskundigen deelgenomen. De helft van de deelnemers was deskundig in de klinische of moleculaire genetica, een vijfde had expertise op het gebied van community genetics of public health genomics, en een vijfde werkte in het beleid of in de publieke gezondheidszorg. De vragen gingen achtereenvolgens over de definitie van public health genomics, toepassingen en verwachtingen van public health genomics, en onderzoek op het gebied van public health genomics. Een overzicht van alle vragen en stellingen van de online discussie is bij de auteurs op te vragen.

Stap drie: uitwerken vier casestudies ter illustratie van preventiekansen

De derde en laatste stap bestond uit het uitwerken van een aantal public health genomics casestudies om zo de kansen voor preventie te illustreren. Tijdens het literatuuronderzoek in de eerste stap en de internetdiscussie in de tweede stap plaatsten we de concrete voorbeelden van public health genomics toepassingen die we tegenkwamen op een groslijst. Hieruit zijn een aantal voorbeelden geselecteerd die a) de volle breedte van het preventieveld beslaan, b) over voldoende informatie en onderzoek beschikken en c) die vaak genoemd en/of veelbelovend zijn. Dit leidde tot vier casestudies: niet invasieve prenatale screening, screening op erfelijke darmkanker, bestrijding van

ziekenhuisinfecties, en stoppen met roken. Per voorbeeld beschrijven we de (mogelijke) public health genomics toepassing en belichten we welke gezondheidseffecten het zou kunnen hebben. Daarnaast besteden we expliciet aandacht aan toekomstige ontwikkelingen en de verbreding van het voorbeeld naar andere toepassingen.

1.4 Leeswijzer

De opzet van dit signalement volgt de drie stappen van het plan van aanpak. In Hoofdstuk 1 beschrijven we de achtergrond en doelstelling van dit signalement. In Hoofdstuk 2 wordt het begrip public health genomics toegelicht, waarbij ook aandacht is voor definitie en afbakening. In Hoofdstuk 3 beschrijven we op hoofdlijnen de inbreng van de deskundigen in het online discussieplatform. Een uitgebreide samenvatting van de deskundigenconsultaties is bij de auteurs op te vragen. In Hoofdstuk 4 doen we verslag van de vier casestudies van concrete public health genomics toepassingen. In Hoofdstuk 5, het afsluitende hoofdstuk, worden conclusies getrokken over de kansen voor preventie. Ook worden aanbevelingen geformuleerd voor ZonMw met betrekking tot de programmering op het gebied van public health genomics.

2 Public health genomics

2.1 Wat is public health?

Public health is publieke gezondheid

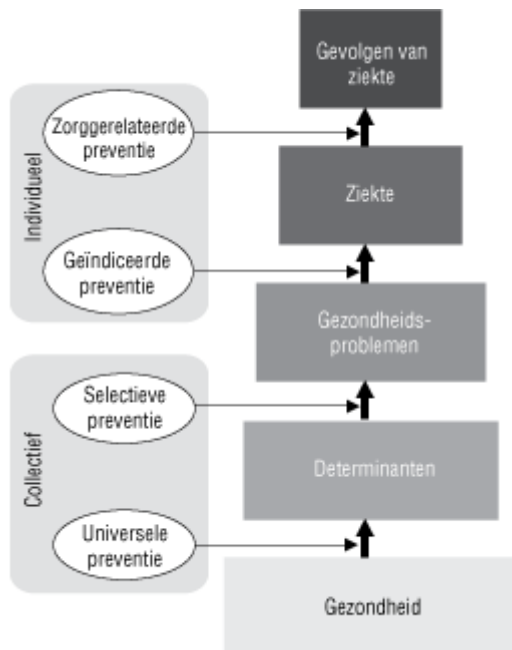
Een veelgebruikte definitie van public health is die van de Amerikaanse hoogleraar Winslow uit 1920: '*Public health is the science and the art of preventing disease, prolonging life and promoting physical and mental health and efficiency through organised community efforts.*' (Winslow, 1920). In Nederland worden verschillende begrippen voor public health naast elkaar gebruikt. 'Publieke gezondheid', 'volksgezondheid', 'openbare gezondheidszorg' of 'collectieve preventie' verwijzen allemaal naar grotendeels overeenkomende zaken. De letterlijke Nederlandse vertaling van public health als 'publieke gezondheid' is sinds een paar jaar in zwang. Zo heeft het Ministerie van VWS een directie Publieke Gezondheid en is er sinds 2008 een Wet publieke gezondheid (Wpg). In de Wpg wordt het begrip publieke gezondheidszorg als volgt gedefinieerd: de gezondheidsbeschermende en gezondheidsbevorderende maatregelen voor de bevolking of specifieke groepen daaruit, waaronder begrepen het voorkómen en het vroegtijdig opsporen van ziekten.

Publieke gezondheidszorg gaat over collectieve preventie

De publieke gezondheidszorg richt zich op de zorg voor de gezondheid van de samenleving en risicogroepen. Deze zorg vult daarmee de reguliere, individugerichte zorg aan, die met name gericht is op behandeling ter genezing (*cure*) en verzorging (*care*) van patiënten op het moment dat hun gezondheid al geschaad is (Bovendeur, 2009). Publieke gezondheidszorg gaat dus over preventie. Het doel van preventie is te zorgen dat mensen gezond blijven door hun gezondheid te bevorderen en te beschermen. Ook heeft preventie tot doel ziekten en complicaties van ziekten te voorkomen of in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen (Meijer & Hamberg-van Reenen, 2011). ZonMw hanteert in het kader van het preventieprogramma de volgende definitie: het uitvoeren van interventies of nemen van maatregelen teneinde de gezondheid te bevorderen en ziekten of gezondheidsproblemen te voorkomen, en zodoende gezondheidswinst te bereiken (ZonMw, 2009). Screeningen waarbij niet gezondheidswinst maar goed geïnformeerde keuze het belangrijkste doel is, worden doorgaans ook tot het preventiedomein gerekend.

Verschillende indelingen voor preventie

Er zijn verschillende indelingen voor preventie in gebruik: naar type maatregel (ziektepreventie, gezondheidsbevordering en gezondheidsbescherming), naar fase in het ziekteproces (primaire, secundaire en tertiaire preventie), en naar doelgroep (universele, selectieve, geïndiceerde en zorggerelateerde preventie) (Van den Berg & Schoemaker, 2010). Universele en selectieve preventie zijn vormen van collectieve preventie (gericht op groepen mensen) en vallen onder de verantwoordelijkheid van de overheid (zie Figuur 1). Geïndiceerde en zorggerelateerde preventie zijn vormen van individuele preventie (gericht op individuen) en vallen in principe onder de zorgverzekeringswet. De grenzen zijn in de praktijk niet absoluut. In dit signalement zullen we zoveel mogelijk aansluiten bij de indeling naar doelgroep, maar waar nodig zullen ook andere indelingen worden gebruikt.



Figuur 1 Preventie-indeling naar doelgroep (Van den Berg & Schoemaker, 2010)

2.2 Wat betekent genomics?

Wetten van Mendel vormen de basis van de klassieke genetica

Voordat de structuur (chromosomen), organisatie (genen) en de fysieke drager (DNA) van de erfelijke eigenschappen bekend waren, is al beschreven hoe aangeboren verschillen en overeenkomsten kunnen worden overgeërfd. De zogenaamde Wetten van Mendel zijn afgeleid van deze beschrijvingen en vormen de basis van de klassieke genetica of erfelijkheidsleer. Genetica richt zich op diagnose, behandeling en preventie van ziekten met een erfelijke oorzaak. Van oudsher wordt genetica geassocieerd met het bestuderen van erfelijkheid op basis van één enkel gen en chromosomale afwijkingen. Inmiddels zijn voor duizenden aandoeningen de erfelijke eigenschappen systematisch beschreven en voor een belangrijk deel ook in kaart gebracht op gen-niveau. Overwegend betreft het hier relaties tussen een afwijking in één gen en één aandoening. Daarom worden deze erfelijke aandoeningen ook wel aangeduid als monogenetische aandoeningen.

Technologische ontwikkelingen maken bestudering totale genoom mogelijk

Met de ontdekking van de structuur van het DNA-molecuul door Watson en Crick in 1953, is het tijdperk van de moleculaire genetica gestart. Een van de recente hoogtepunten hiervan was een volledige beschrijving van het humane genoom: de complete volgorde van alle drie miljard basenparen in het DNA van de mens (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001). Gedreven door schaalvergroterende technologische ontwikkelingen (bijvoorbeeld: *DNA-microarray* en *next generation sequencing*) in combinatie met bioinformatica is het sindsdien mogelijk om het totale genoom van een organisme als geheel te bestuderen. Dit onderdeel van de biologie wordt aangeduid met genomics en wordt gekenmerkt door de grootschaligheid waarmee erfelijkheid en genen kunnen worden bestudeerd. De verschuiving van genetica naar genomics wordt gekarakteriseerd door de uitbreiding van kennis over zeldzame monogenetische aandoeningen naar veelvoorkomende multifactoriële ziekten, waarbij combinaties van vele genetische factoren in interactie met de omgeving een rol spelen (van Rijswoud et al., 2008).

Het continuüm van monogenetische aandoeningen tot multifactoriële ziekten

Monogenetische aandoeningen en multifactoriële ziekten vormen de extremen van een continuüm. Aan het ene einde bevinden zich de erfelijke aandoeningen die ontstaan door de grote invloed van één variatie (mutatie) in een enkel gen. Aan het andere einde bevinden zich de multifactoriële ziekten die ontstaan door een samenspel van vele genetische variaties, ieder met een beperkt risico, met een sterke invloed van een mix van omgevings- en leefstijlfactoren (McClellan & King, 2010). Bij veel multifactoriële ziekten is een herkenbaar familiair verband aanwezig ('het zit in de familie'). Bij een aantal van deze multifactoriële ziekten is sprake van subcategorieën waarbij de genetische component sterk is, hoewel de bijdrage van deze subcategorieën aan het totaal van de ziekte vaak gering is (1-5 procent). Bij deze subcategorieën, ook wel aangeduid met monogene subtypen of *Mendelian subsets* (Stewart et al., 2007), zijn mutaties in specifieke sleutelgenen geïdentificeerd. Lynch syndroom (zie paragraaf 4.2) is hier een voorbeeld van.

Genomics houdt zich bezig met het gehele genoom van een organisme

De publiekswaarde www.allesoverdna.nl definieert genomics als 'de wetenschap die zich bezighoudt met grootschalig onderzoek naar erfelijkheid en de genen van mensen, dieren, planten en micro-organismen'. Vaak worden echter meeromvattende beschrijvingen gebruikt, waarbij ook gen-expressieregulatie en gen-omgevingsinteracties aan de orde komen (Green et al., 2011). Zo definieerden Cornel en collega's genomics als 'de wetenschap die zich bezighoudt met grootschalig onderzoek naar erfelijkheid en de genen van mensen, dieren, planten en micro-organismen, en van de functies en interacties van alle genen in het genoom, inclusief de interacties tussen genen en omgevingsfactoren' (Cornel et al., 2009).

Gereedschapskist voor bestudering van biologie op genoomniveau

Genomics is in feite een technologisch geavanceerde gereedschapskist om biologie te bestuderen op vijf verschillende niveaus in de cel: genoom, transcriptoom, proteoom, metaboolom en epigenoom (zie Tabel 1), waarbij de bioinformatica onontbeerlijk is voor de interpretatie en integratie van alle resultaten. Genomics biedt de mogelijkheid om de interacties tussen alle genen en hun genproducten die betrokken zijn bij zeldzame en multifactoriële aandoeningen en hun omgeving te bestuderen. Een aantal voorbeelden van specifieke genomics toepassingsgebieden zijn: *cancer genomics* (interactie van genomics met preventie, diagnose en behandeling van kanker), *pharmacogenomics* (interactie van genomics met geneesmiddelen), en *nutrigenomics* (interactie van genomics met voeding(stoffen)) (Van Kranen, 2010).

Tabel 1 Vijf verschillende genomics niveaus

Niveau	Omschrijving
Genoom	Volledige basenpaarvolgorde
Transcriptoom	Alle RNA-moleculen
Proteoom	Alle eiwitten
Metaboolom	Alle metabolieten
Epigenoom	Alle DNA-expressieregulatie

Epigenomics analyseert regulatie van gen-expressie

Epigenomics, genoombreed epigenetisch onderzoek, bestudeert de invloed van omgevingsfactoren op gen-expressie. De vertaling van DNA naar functionele producten voor de cel, zoals eiwitten, is zowel afhankelijk van de DNA-code zelf als van omgevingsfactoren die de activiteit van genen kunnen beïnvloeden. Epigenetica is daarmee dat deel van de genetica dat erfelijke veranderingen in genfunctie bestudeert die optreden zonder veranderingen in de

basenpaarvolgorde van het DNA (Jirtle & Skinner, 2007; Cedar & Bergman, 2009). Een complete set van één specifiek type epigenetische veranderingen in het genoom van een organisme wordt een epigenoom genoemd. Cellen hebben één genoom, maar vele verschillende epigenomen. De bestudering van alle epigenomen heet epigenomics.

Complexiteit gen-expressieregulatie veel groter dan gedacht

Voorbeelden van epigenetica zijn DNA-modificaties door methylering (toevoegen van methylgroepen aan DNA-basen) en modificaties van zogenaamde histoneiwitten die bij het inpakken (en daarmee de toegankelijkheid) van het DNA in chromosomen zijn betrokken. De ontdekking dat op grote schaal transcriptie van het DNA plaatsvindt op locaties waar geen genen aanwezig zijn, waarbij niet-coderend RNA (ncRNA) ontstaat, geeft aan dat het reguleren van de genactiviteit complexer is dan gedacht. Inmiddels is duidelijk dat onderdelen van dit ncRNA, de zogenaamde microRNA's, ook grote invloed hebben op de activiteit van tal van genen en bijbehorende ziekten, zoals kanker en hart- en vaatziekten (Carninci, 2009). Veel epigenetische processen worden beïnvloed door externe omstandigheden (bijvoorbeeld door leefstijlfactoren, zoals voeding en beweging), hetgeen in principe de weg opent naar preventie en zorg. Voorlopige resultaten lieten bijvoorbeeld zien dat mensen die meer gingen bewegen een jaar later minder DNA-methylering in een aantal borstkankergenen hadden (Bryan & Hutchison, 2012b). Een andere benadering is het met genomics-technieken monitoren van (afwijkingen) in homeostase als voorlopers van ziekteprocessen. Een eerste voorbeeld hiervan is Micheal Snyder's *Integrative Personal Omics Profile* (IPOP) studie (Chen et al., 2012).

Steeds meer toepassingen van genomics in de curatieve zorg

Er wordt in de gezondheidszorg een toenemend aantal diagnostische en therapeutische genomics-toepassingen in de praktijk gebracht (PMC, 2011). In het vakgebied *cancer genomics* worden veel successen geboekt op het gebied van tumorfijndiagnostiek en behandeling op maat. Mutaties in het genoom zijn de basis voor elke vorm van kanker. Iedere tumor bij iedere patiënt heeft weer andere genetische eigenschappen, waardoor ze verschillend op standaardmedicatie kunnen reageren. De oplossing hiervoor wordt gezocht in op genotype van de tumor gebaseerde *targeted therapy*. Hierbij worden de genetische mutaties van de tumor in kaart gebracht en krijgt de patiënt een mix van medicijnen die bij die mutaties het effectiefst zijn en de minste bijwerkingen hebben (Haber et al., 2011; Bernards, 2010; Bernards, 2012). Als behandelingen niet meer worden gegeven aan die patiënten waarbij het niet effectief zal zijn, zou dit wellicht tot besparingen in de zorg kunnen leiden (Bernards, 2012). Bij borstkanker kan bijvoorbeeld middels de Mammaprint-test het risico op uitzaaiingen bepaald worden op basis van het gen-expressieprofiel van een biopt. Vervolgens wordt de behandeling (wel of geen chemotherapie) hierop afgestemd. Genomics maakt het dus mogelijk om behandeling op de persoon af te stemmen. Dit wordt *personalised medicine* of *P4 medicine* (*Personalised, Preventive, Predictive en Participatory*) genoemd (zie Tekstbox 1).

Premature implementatie van direct –to consumer genetische tests

Buiten de zorg worden al geruime tijd zogenoemde direct to consumer (DTC) tests aangeboden waarbij (een deel van) het totale genoom in kaart wordt gebracht door analyse van varianten van genen (*single nucleotide polymorfismen*, SNP's). Op basis hiervan worden risico's op tal van ziekten en eigenschappen naar de consument gecommuniceerd. Het bedrijf 23andMe kan bijvoorbeeld voor een paar honderd dollar op basis van een speekselsample een genetisch profiel maken met informatie over risico's op bijna 250 ziekten en eigenschappen. Er is een breed gedragen kritische houding ten aanzien van de betrouwbaarheid en het nut van *DTC genetic testing* (Janssens & van Duijn,

2010; Bloss et al., 2011; Becker et al., 2011). De associaties tussen SNP's en ziekten zijn grotendeels met genoombrede associatiestudies (*genome wide association studies*, GWAS) gevonden. Het gaat hierbij vaak om kleine effecten. De betrouwbaarheid is nog twijfelachtiger vanwege onduidelijke verschillen in risico's voorspeld door verschillende aanbieders van genoombrede testen. Het nut staat ter discussie omdat slechts voor een handvol monogenetische aandoeningen de meerwaarde is aangetoond. Voor het overgrote deel van de aandoeningen is dit niet het geval en is de voorspellende waarde laag (Cornel et al., 2012). Om de klinische betekenis van complete genoomanalyses (in plaats van op SNP's gebaseerde genoomscaans) te verbeteren, lopen diverse grootschalige genominterpretatie-activiteiten zoals het '1000 Genomes Project' en ClinSeq (Abecasis et al., 2012; Biesecker, 2012)

Genomics-onderzoek in de lift binnen en buiten Nederland

Het genomics-onderzoek is de afgelopen jaren wereldwijd enorm toegenomen. In PubMed werden vóór 2000 nog minder dan 1000 studies per jaar met het Medical Subject Heading (MeSH) 'genomics' opgenomen. In 2012 was dit aantal al meer dan 10.000. Bij de overgrote meerderheid van deze studies gaat het overigens om fundamenteel onderzoek, of onderzoek in vroege translatiefasen. In Bijlage 2 wordt uitgelegd wat translationeel onderzoek is en welke translatiefasen worden onderscheiden. Om het genomics-onderzoek in Nederland te stimuleren, hebben vijf ministeries in 2001 gezamenlijk het Netherlands Genomics Initiative in het leven geroepen. Dit initiatief had als taak in Nederland een infrastructuur op te zetten voor genomics-onderzoek. De afgelopen tien jaar zijn zestien onderzoeksverbanden opgezet; grote samenwerkingsverbanden van universiteiten en bedrijven op de verschillende deelgebieden binnen genomics (zie Figuur 2).



Figuur 2. De 16 centra van het Netherlands Genomics Initiative (www.genomics.nl)

Tekstbox 1: P4 medicine*Personalised medicine wordt mogelijk dankzij genomics*

Genomics maakt het mogelijk om preventie, diagnostiek en therapie op de persoon af te stemmen, om maatwerk te leveren. Dit wordt internationaal aangeduid met verschillende begrippen: *personalised medicine*, *stratified medicine* en *precision medicine*. De overkoepelende uitgangspunten van deze begrippen staan bekend onder de aanduiding *P4 medicine*. Deze term is in 2003 door Leroy Hood van het Amerikaanse *Institute of Systems Biology* in het leven geroepen. Kenmerk van *P4 medicine* is de beweging van een reactieve geneeskunde naar een meer proactieve geneeskunde, waarbij de focus niet alleen ligt op behandelen van ziekte maar ook op bevorderen van gezondheid.

P4 medicine: Personalised, Preventive, Predictive en Participatory

De vier P's staan voor: *Personalised*, *Preventive*, *Predictive* en *Participatory* (Hood & Friend, 2011; Duchatteau & Vink, 2011). *Personalised* wil zeggen dat er een verschuiving plaatsvindt van standaardbehandelingen en generieke geneesmiddelen naar behandeling op maat, waarbij het individuele genetische risicoprofiel leidend is. *Predictive* wijst op het bepalen van de a priori kans op een bepaalde ziekte, met daaraan gekoppeld preventieve maatregelen om die kans zo klein mogelijk te maken. De basis van de kansbepaling vormt het genoom van het individu. *Preventive* benadrukt de vroege diagnostiek en vroeg ingrijpen, nog voor er klinische verschijnselen zichtbaar zijn. Op basis van het genetisch profiel zou preventie toegespitst kunnen worden op het individu. *Participatory*, ten slotte, betekent dat de patiënt steeds meer betrokken wordt bij de zorg. Het gaat dan bijvoorbeeld om *shared decision making* over behandelkeuzen, maar ook om meer nadruk op zelfmanagement.

Systeembioïologie, nieuwe technologie en ICT zijn pijlers van P4 medicine

De drie pijlers waarop *P4 medicine* is gebaseerd, zijn: een systeembioïologische benadering van ziekte, de opkomst van nieuwe technologieën, krachtige computers en ICT (Hood & Flores, 2012; Hood & Friend, 2011). Systeembioïologie richt zich op het onderzoeken van een organisme, gezien als een geïntegreerd, samenwerkend netwerk van genen, eiwitten en biochemische reacties. Hiermee worden niet alleen individuele componenten van het organisme geanalyseerd om ziekteprocessen te verklaren, maar alle componenten en de interactie daartussen als geheel systeem. Het doel van systeembioïologie is het begrijpen van deze complexe interacties (*Institute for systems biology*, 2011). Op dit moment heeft de systeembioïologie een belangrijke plaats op de wereldwijde onderzoeksagenda. In Nederland zijn bijvoorbeeld de NGI-centra Netherlands Institute for Systems Biology en –meer op het medisch terrein- het Centre for Medical Systems Biology (www.cmsb.nl) actief. Doelstelling is het toepassen van een innovatieve multidisciplinaire benadering op het gebied van genomics en bioinformatica om tot verbeterde diagnostiek, behandeling en preventie te komen.

Pleidooi om vijfde P toe te voegen aan P4 medicine: populatie

Om een brug te slaan tussen *P4 medicine* en public health genomics is recent voorgesteld om een vijfde dimensie, een vijfde P, toe te voegen aan *P4 medicine*. Het gaat dan om de P van populatie. (Khoury et al., 2012b). Het populatieperspectief kijkt breder dan de invloed van het genoom op ziekte en gezondheid. Vanuit een ecologische benadering worden ook invloeden vanuit de fysieke en sociale omgeving betrokken. Daarnaast betekent het populatieperspectief dat bevolkingsonderzoek als preventieve strategie in beeld komt. Khoury et al. pleiten voor *P5 medicine*, een gebalanceerde strategie voor preventie en zorg door zowel individugerichte als populatiegerichte interventies te implementeren. Opvattingen met een soortgelijke strekking worden, soms anders geformuleerd, ook door anderen gehuldigd (Brand, 2012; Schulte in den Baumen, 2011; Bochud & Malats, 2011)

2.3 Wat verstaan we onder public health genomics?

Consensus over Bellagio-definitie van public health genomics

Uit voorgaande paragrafen bleek dat zowel public health als genomics brede, veelomvattende begrippen zijn. Dit maakt het niet eenvoudig om 'public health genomics' nauwgezet te definiëren of af te bakenen. De activiteiten van een internationale expertgroep op het gebied van genomics hebben ertoe geleid dat er internationaal consensus is ontstaan over de definitie van public health genomics. Deze groep kwam in 2005 bijeen in het Italiaanse Bellagio (Burke et al., 2005). De volgende definitie werd geformuleerd: '*Public Health Genomics is the responsible and effective translation of genome-based knowledge and technologies for the benefit of population health.*'

Brede Bellagio-definitie omvat ook curatieve zorg

Veel van de in omloop zijnde definities zijn varianten op deze Bellagio-definitie en wijken daar slechts op kleine punten vanaf. De Nederlandse vertaling van deze definitie luidt: 'Public health genomics is de verantwoorde en effectieve vertaling van op genoom gebaseerde kennis en technologie ten behoeve van de volksgezondheid'. De definitie impliceert een grote bandbreedte omdat toepassingen uit zowel het klinische als preventieve domein hieronder kunnen vallen. Deze definitie lijkt het begrip public health genomics dus niet af te bakenen tot de publieke gezondheidszorg, maar beslaat ook de curatieve gezondheidszorg.

Smallere afbakening van public health genomics in dit signalement

In de internetdiscussie die met Nederlandse deskundigen gehouden is (zie Hoofdstuk 3), bleek dat er verwarring is over de breedte van het begrip public health genomics. Een aantal deskundigen vond dat public health genomics zich moet beperken tot de publieke gezondheidszorg. Anderen gaven juist voorbeelden op het gebied van diagnostiek en behandeling. In dit signalement kiezen we voor een smallere afbakening van het begrip public health genomics. Hiermee sluiten we aan bij het kader waarbinnen dit signalement geschreven is en gebruikt gaat worden, namelijk de preventieprogramma's van ZonMw. Bij public health genomics gaat het in dit signalement dus kortweg om de toepassing van genomics-kennis en -technologie in de publieke gezondheid.

Internationale deskundigen benadrukken samenwerking en zorgvuldigheid

In de Bellagio-workshop werd benadrukt dat samenwerking tussen alle stakeholders vanuit wetenschap, overheid en private sector cruciaal is om de doelstellingen van public health genomics wereldwijd op termijn te kunnen realiseren. Kennisintegratie vanuit een breed scala aan disciplines waaronder genetica, moleculaire biologie, epidemiologie en sociale wetenschappen is hierbij essentieel. Daarnaast benadrukte men dat public health genomics toepassingen alleen na zorgvuldige evaluatie geïmplementeerd kunnen worden en dat *overselling and hype* tegengegaan moet worden (Burke et al., 2005). Daarom werd een conceptueel kader ontwikkeld voor het translatieproces van genomics-kennis en -technologie naar verbeteringen van de volksgezondheid. Vier belangrijke aspecten daarin zijn: het informeren van het publiek, het ontwikkelen en evalueren van toepassingen in preventie en zorg, het betrekken van stakeholders, opleiding en scholing.

Er is veel fundamenteel onderzoek en weinig translationeel onderzoek

Vijf jaar na de Bellagio-workshop kwam dezelfde groep onderzoekers in Ickworth bijeen. De groep signaleert dat er veel ontwikkelingen zijn geweest in de vijf jaar sinds de Bellagio-workshop. De aandacht en het onderzoeksgeld is voornamelijk naar fundamenteel onderzoek gegaan en dat heeft geleid tot veel nieuwe kennis en technologie. Echter, deze nieuwe kennis en technologie heeft nog geen grote impact op de volksgezondheid kunnen maken, omdat er

nauwelijks aandacht was voor toepassing, implementatie en evaluatie. Daarom pleit de Ickworth-groep voor investeringen in translationeel onderzoek (PHG Foundation, 2010; Burke et al., 2010). Zie Bijlage 2 voor meer uitleg over (de verschillende fasen van) translationeel onderzoek.

Het Amerikaanse Office of Public Health Genomics is toonaangevend

Internationaal toonaangevend is het Office of Public Health Genomics (OPHG). Dat bestaat sinds 1997 en is onderdeel van het Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC). De OPHG bevordert de toepassing van genomics in onderzoek, beleid en praktijk van de publieke gezondheid. Doel is om met genomics-kennis ziektepreventie en gezondheidsbevordering te verbeteren. De afgelopen jaren is er door het CDC fors bezuinigd op het OPHG. Een van de eerste initiatieven van het OPHG is het Human Genome Epidemiology Network (HuGENet). HuGENet is een internationaal samenwerkingsverband, gericht op het in kaart brengen van de rol van genetische variatie bij gezondheid en ziekte en wil daarmee bijdragen aan de vertaling van genomics-onderzoek in kansen voor preventie en volksgezondheid. In de loop van de tijd heeft zich een website ontwikkeld, www.hugenavigator.net, die als kennisbasis fungeert voor genetische associaties en humane genomepidemiologie.

EGAPP-werkgroep evalueert de waarde van public health genomics toepassingen

Ook mag het EGAPP- initiatief (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) van het OPHG uit 2004 niet onvermeld blijven. Dit is een initiatief om genomics-toepassingen te evalueren op hun waarde in de klinische en preventieve praktijk (www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP). Een onafhankelijk deskundigenpanel prioriteert en selecteert genetische testen die in aanmerking komen voor evaluatie. Op basis van evidence-rapporten worden vervolgens aanbevelingen gedaan voor het gebruik ervan. Een groeiend deel van de genetische testen die beschikbaar komen, hebben populatiebrede toepassingsmogelijkheden. Juist deze testen met een potentieel grote impact op de volksgezondheid worden geselecteerd door EGAPP. De *EGAPP working group* heeft in de periode tot en met 2012 zes aanbevelingen met betrekking tot de validiteit en utiliteit van specifieke genetische testen gepubliceerd. Het gaat bijvoorbeeld om een prognostische test bij borstkanker, een diagnostische test bij hart- en vaatziekten en een farmacogenomicstest bij depressie. Slechts één hiervan werd van bewezen klinische nut geacht (genetisch testen van darmkankerpatiënten op Lynch syndroom, zie ook Paragraaf 4.3).

Prioriteiten voor public health genomics in de Verenigde Staten

Eind 2011 werd op initiatief van de CDC een rapport met daarin de prioriteiten voor public health genomics in de Verenigde Staten uitgebracht (CPHCG & GA, 2011). Er werden zes belangrijke thema's geformuleerd: opleiding, onderzoek, vertrouwen, beleidsontwikkeling, toepassingen, infrastructuur en capaciteit (zie Tabel 2).

Tabel 2 Prioriteiten voor public health genomics (CPHCG & GA, 2011)

Thema	Toelichting
Scholing	Er moet een betere integratie komen van genomics in medische opleidingen en in nascholingen. Daarnaast moet genomics ook een plek krijgen op het middelbaar onderwijs en moet er gewerkt worden aan de <i>genomics-literacy</i> van het publiek.
Onderzoek	Het PHG-onderzoek bevindt zich nog in een fundamentele fase en toepassingen zijn nog minimaal. Daarom is translationeel onderzoek essentieel. Pas dan kan public health genomics doorontwikkelen naar de implementatiefase.
Vertrouwen	Informatie over validiteit en utiliteit ontbreekt voor de meeste genomics-testen die op de markt zijn. Er moeten richtlijnen ontwikkeld worden en de informatie over genomics-tools moet vrij beschikbaar komen in een betrouwbare database.
Beleid	Er moet beleid komen dat zorgt voor competente professionals en een goede <i>genetic literacy</i> bij de bevolking. Ook moet het beleid zorgen voor goede regulering en gebruik van genomics technologie.
Toepassing	Welke toepassingen werken goed en kunnen gebruikt worden en welke zijn nog niet zover? Er zou beter gebruikgemaakt kunnen worden van familiegeschiedenis en van cascadescreeningen in de publieke gezondheidszorg.
Capaciteit	Voor wat betreft infrastructuur en capaciteit deed men tien aanbevelingen om ervoor te zorgen dat de juiste infrastructuur en voldoende capaciteit beschikbaar komt voor public health genomics.

Europees public health genomics network: PHGEN

Het Public Health Genomics European Network (PHGEN) wordt gecoördineerd door het European Centre for Public Health Genomics (ECPHG) van de Universiteit Maastricht en gefinancierd door het directoraat-generaal Gezondheid en consumenten (DG SANCO) van de Europese Commissie. PHGEN I liep van 2006 tot 2009 en was opgezet als een project om een netwerk binnen Europa met betrekking tot public health genomics op te zetten, om nationale experts in de lidstaten te identificeren, om een inventarisatie public health genomics onderwerpen en prioriteiten te formuleren en om eventuele (juridische) en andere bedreigingen voor de Europese markt te identificeren. PHGEN II liep van 2009 tot 2012 en had als doel om 'European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies' te ontwikkelen (zie ook <http://wiki.phgen.eu>).

Richtlijnen voor de implementatie van public health genomics toepassingen

In april 2012 is in Rome ter afsluiting van PHGEN II de 'Declaration of Rome' uitgebracht. Dit is een samenvatting van 'European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies'. Deze 'Verklaring van Rome' bestaat uit een serie aanbevelingen over het gebruik van informatie en technologie die op genomics is gebaseerd (Brand & Lal, 2012). Hiermee worden Europese landen ondersteund bij het maken van richtlijnen voor de implementatie van genomics-informatie en -technologie. Ook worden aanbevelingen geformuleerd voor de toekomst van public health genomics in Europa. Hiermee fungeert het eveneens als discussiestuk voor toekomstig beleid. Naar verwachting worden de activiteiten in Europa gecontinueerd in de vorm van PHGEN III. Een verslag van de PHGEN-bijeenkomst in Rome is bij de auteurs op te vragen. Alle achterliggende documenten zijn te vinden op www.phgen.eu/typo3/index.php.

Community genetics en public health genomics hebben veel raakvlakken

Community genetics houdt zich bezig met de toepassing van de medische genetica in de algemene populatie. De Engelstalige definitie luidt: *Community genetics is the art and science of the responsible and realistic application of health and disease-related genetics and genomics knowledge and technologies in human populations and communities to the benefit of individuals therein. Community genetics is multi-, inter- and transdisciplinary and aims to maximize benefits while minimizing the risk of harm, respecting the autonomy of individuals and ensuring equity.* (Ten Kate et al., 2010). Naast gezondheidswinst is geïnformeerde keuze een belangrijk doel bij community genetics (Henneman et al., 2001). Vaak is er bij community genetics geen sprake van een vraag van een patiënt, maar van een activiteit of aanbod vanuit de gezondheidszorg. Prenatale screening op downsyndroom en cascadescreening op familiale hypercholeresterolemie (zie Tekstbox 2) zijn voorbeelden van community genetics toepassingen. Steeds vaker worden hiervoor ook genomics-technieken toegepast of ontwikkeld. De genetische analyse blijft dan niet beperkt tot één specifiek gen of mutatie, maar het hele genoom wordt betrokken in de analyse. Dit betekent dat er in de praktijk een overlap is tussen de begrippen community genetics en public health genomics (Knoppers & Brand, 2009; Ahlquist et al., 2012).

Ethische aspecten van public health genomics

Bij public health genomics spelen diverse ethische, juridische en sociale vraagstukken rondom huidige en toekomstige mogelijkheden. In de internationale literatuur worden dit ELSI (*Ethical, Legal, and Social Issues*) genoemd. Het Centrum voor ethiek en gezondheid (CEG) van de Gezondheidsraad en de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ) publiceerde de afgelopen jaren twee signalementen op dit gebied. In 2010 verscheen 'Het duizend dollar genoom' en in 2012 werd de toekomstverkenning ethiek en gezondheid gepubliceerd (Gezondheidsraad, 2010; Gezondheidsraad, 2012). Een van de aspecten waar men op wijst is autonomie en *informed choice*. Door toenemende mogelijkheden van bijvoorbeeld genoombrede prenatale, preconceptionele en neonatale screening kunnen (aanstaande) ouders in de toekomst voor steeds lastiger vragen en keuzen komen te staan, die consequenties hebben voor het toekomstige leven van hun kind (Gezondheidsraad, 2012).

Tekstbox 2: Cascadescreening*Met cascadescreening is gezondheidswinst te boeken*

In een recent paper met de titel *Public Health Action in Genomics Is Now Needed beyond Newborn Screening* pleiten auteurs van het OPHG van de CDC voor implementatie van een aantal public health genomics toepassingen waarvoor validiteit en utiliteit is aangetoond (Bowen et al., 2012). Het gaat hier om drie cascadescreeningen (actieve opsporingsprogramma's in families van patiënten) voor erfelijke borstkanker (BRCA1/2), erfelijke darmkanker (Lynch syndroom, LS), en erfelijk verhoogd cholesterol (familiaire hypercholesterolemie, FH). In de Verenigde Staten zou hiermee nog veel gezondheidswinst behaald kunnen worden. Zo zijn veel vrouwen met borstkanker in de familie niet getest op BRCA1/2, en is 98% van de individuen met LS en driekwart van de individuen met FH niet genetisch getest en dus nog ongediagnosticeerd. Intensieve controles en preventieve maatregelen bij mutatie dragers zou veel ziektegevallen vroeg op kunnen sporen en/of kunnen voorkomen (Khoury et al., 2012a). In Paragraaf 4.3 is Lynch syndroom als casestudie nader uitgewerkt.

Cascadescreeningsprogramma voor familiale hypercholesterolemie

In Nederland loopt sinds 1994 een cascadescreeningsprogramma voor FH. Vanaf 2004 ontving de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) een projectsubsidie om een landelijk bevolkingsonderzoek uit te voeren, dat sinds 2006 door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CVB) van het RIVM wordt geregistreerd. De StOEH start een familieonderzoek als bij een persoon via de huisarts of specialist de diagnose FH is gesteld op basis van DNA-onderzoek én duidelijk is welke mutatie verantwoordelijk is voor het verhoogde cholesterol. Door de StOEH worden zoveel mogelijk familieleden die kans maken op de aandoening, uitgenodigd voor het onderzoek. Een genetisch consulent geeft eerst telefonisch voorlichting over FH en maakt een afspraak voor een bezoek waarbij bloed wordt afgenomen en een vragenlijst ingevuld. Het DNA-laboratorium van de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC in Amsterdam onderzoekt of in het DNA dezelfde mutatie is te vinden die bij een deel van de familie het hoge cholesterol veroorzaakt. Als iemand daadwerkelijk FH heeft krijgt deze persoon het advies om contact op te nemen met de (huis)arts voor behandeling, advies over gezonde leefgewoonten, en eventueel aanvullend onderzoek naar andere risicofactoren (www.stoeh.nl). De opsporing van indexpatiënten in de reguliere zorg valt niet onder het bevolkingsonderzoek, maar is onderdeel van de verzekerde zorg.

Bevolkingsonderzoek familiale hypercholesterolemie wordt afgebouwd

Inmiddels is ongeveer tweederde van de naar schatting 41.000 Nederlandse FH-patiënten opgespoord. De StOEH ontvangt tot en met 2013 subsidie van het rijk voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek. Vanaf 2014 moet de opsporing van FH-patiënten en hun familieleden ingebed worden in de reguliere zorg. Betrokken instanties werken aan een adequate overgang naar de nieuwe situatie.

Stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET) registreert erfelijk belaste families

Sinds 1985 bestaat er een landelijke registratie van families met een erfelijke aanleg voor tumoren, opgezet door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET). De StOET stelt zich ten doel het periodieke onderzoek van familieleden die een verhoogd risico hebben op kanker door een erfelijke belasting, landelijk te bevorderen en te coördineren. Inmiddels heeft de StOET duizenden erfelijk belaste families genetisch in kaart gebracht en spoort daarvan de familieleden aan zich te laten onderzoeken op de aanwezigheid van een gen-defect dat een verhoogd risico op het krijgen van kanker met zich meebrengt (www.stoet.nl). Families verdacht voor de erfelijke tumorsyndromen worden door huisarts of specialist verwezen naar een Polikliniek Erfelijke Tumoren en vervolgens, na bevestiging van de diagnose door de klinisch geneticus of behandelend specialist, voor registratie aangeboden bij de StOET. De Poliklinieken Erfelijke Tumoren verrichten het familieonderzoek, terwijl de StOET zich concentreert op de follow-up. In 2011 gaf het Ministerie van VWS aan de subsidie voor de StOET te willen afbouwen.

3 Deskundigenconsultatie

In dit hoofdstuk doen we verslag van de online deskundigenconsultatie die in het kader van dit project is uitgevoerd. Een groep Nederlandse deskundigen heeft via een online discussieplatform gereageerd op vragen en stellingen over public health genomics. Hieronder komen achtereenvolgens aan bod: de huidige public health genomics toepassingen, toekomstverwachtingen met betrekking tot public health genomics, en verwachte effecten op volksgezondheid en kosten. Het gaat in dit hoofdstuk dus steeds om meningen van deskundigen.

3.1 Huidige toepassingen

Niet veel huidige toepassingen van genomics in de publieke gezondheidszorg
De helft van de deskundigen weet twee of meer gebieden te noemen waar public health genomics nu al in de preventiepraktijk wordt toegepast. Genoemde voorbeelden die op het gebied van publieke gezondheidszorg liggen, zijn onder andere de FH-cascadescreening en de neonatale hielprikscreening. Daarnaast worden veel huidige toepassingen genoemd die meer op het gebied van de curatieve gezondheidszorg liggen. Hierbij wordt bijvoorbeeld gewezen op de MammaPrint bij borstkanker om de kans op uitzaaiing te bepalen, preventieve medicatie bij patiënten met het lange QT-syndroom. Tenslotte wordt in dit verband nog gewezen op het belang van familiegeschiedenis. In sommige landen, waaronder de Verenigde Staten, wordt *family health history* als genomics-instrument gezien en als zodanig ook toegepast.

Ontwikkelingen public health genomics gaan langzamer dan verwacht
Er zijn veel voorbeelden van public health genomics waar de ontwikkelingen teleurstellend zijn of langzamer gaan dan verwacht. Verreweg de meeste deskundigen kunnen hier voorbeelden van noemen. Veel deskundigen maken opmerkingen over de beperkte rol van genen bij veel multifactoriële ziekten en wijzen erop dat individuele genetische variaties, zoals gevonden in GWAS-studies, doorgaans slechts een klein deel van de erfelijkheid van deze aandoeningen verklaren. Hierdoor is de voorspellende waarde van dergelijk onderzoek nog heel beperkt. Ook de opmerking dat de complexiteit vaak groter is dan verwacht, komt regelmatig terug. Zo zijn bijvoorbeeld bij multifactoriële aandoeningen de interacties tussen het genoom en de omgevingsfactoren zeer complex. Deze complexiteit wordt gezien als een van de belangrijkste redenen waarom, ondanks de ontdekking van loci voor multifactoriële aandoeningen die in hoog tempo doorgaat, de klinische toepassing op zich laat wachten. Die complexiteit laat zich niet zo makkelijk vertalen in verbetering van preventie en klinisch handelen.

Maatschappelijke discussie over nieuwe public health genomics mogelijkheden
Ook wijst men op de maatschappelijke discussies die gepaard gaan met mogelijke nieuwe ontwikkelingen op public health genomics gebied. In de visie van sommige deskundigen vertragen deze discussies de toepassing van nieuwe kennis en mogelijkheden. Als voorbeeld wordt de neonatale hielprikscreening genoemd, waarbij veel meer kennis beschikbaar is dan nu wordt gebruikt. Die kennis zou daarnaast ook preconceptioneel of prenataal gebruikt kunnen worden, maar dat zorgt weer voor nieuwe maatschappelijke discussies. Zo opent uitbreiding van prenatale screening de discussie rond abortus en toepassing van preconceptionele dragerschapscreening de discussie rond de medicalisering van kinderen krijgen.

Deskundigen vinden besluitvorming over public health genomics traag

In de context van public health genomics ontwikkelingen binnen de screenings, wordt genoemd dat de besluitvorming in Nederland traag is, en dat politiek en beleid niet altijd meewerken aan snelle implementatie van nieuwe genomics-mogelijkheden. Dat bijvoorbeeld preconceptionele dragerschapscreening niet ontwikkeld wordt en neonatale screening niet verder uitgebreid wordt, ligt volgens enkele deskundigen niet (alleen) aan technische problemen, maar met name aan politieke keuzen. Dat genomics een relatief nieuw onderwerp voor de burger is (onbekend maakt onbemind), wordt ook als reden genoemd dat ontwikkelingen langzamer gaan dan verwacht. Men verwacht dat een bredere bekendheid van de bevolking met dit onderwerp ook ten goede zou komen aan snellere invoering van nieuwe public health genomics toepassingsmogelijkheden.

Er worden veel belemmerende factoren voor public health genomics genoemd

Het merendeel van de deskundigen kent factoren die de ontwikkeling en toepassing van public health genomics belemmeren. Ook hier worden de grote biologische complexiteit en de beperkte rol van genetische risicofactoren bij multifactoriële ziekten genoemd. Net als de maatschappelijke discussie en ethische aspecten van de nieuwe genomics-mogelijkheden. Men wijst daarnaast op het feit dat implementatie van nieuwe public health genomics kennis en toepassingen vrijwel nergens hoog op de agenda staat. Sommige deskundigen hebben het beeld dat bij subsidieaanvragen originaliteit zwaarder weegt dan de kans op translatie. Ditzelfde geldt voor scholing van publiek en professionals op het gebied van public health genomics. Ook daar is weinig aandacht voor, terwijl er veel onbekendheid met het onderwerp is. Als uitzondering hierop wordt een aantal projecten van het *CSG Centre for Society and the Life Sciences* genoemd, bijvoorbeeld de ontwikkelde nascholingsmodule voor huisartsen over erfelijkheid en kanker en een bijbehorende website huisartsengenetica.nl. De reizende DNA-labs en de website allesoverdna.nl van het CSG zijn inspirerende voorbeelden van de introductie van het thema genomics op school.

Wildgroei aan direct –to consumer genetische testen

Een andere belemmerende factor die wordt geïdentificeerd, is het feit dat er een wildgroei aan direct to consumer (DTC) genetische testen is. Deze testen voeren meestal een genoombrede scan (0,5 tot 1 miljoen SNP's) van een individu uit en berekenen op basis daarvan kansen op allerlei ziekten. Het klinische nut hiervan is niet aangetoond (zie ook Paragraaf 2.2) en er is veel scepsis over deze DTC-genoomanalyses. Dit bepaalt ook het beeld van genetische testen waarvoor het klinische nut wél is aangetoond. Verder is de grote hoeveelheid tijd en geld die het uitvoeren van genomics-testen nu nog kosten, een belangrijke belemmerende factor. Hier zit evenwel veel progressie in, want testen worden steeds goedkoper en sneller. Ten slotte wijzen sommigen op het belang van samenwerking op dit gebied. Validatie van bevindingen is cruciaal en door genomics vallen veel fenotypes uiteen in verschillende subfenotypes waardoor de totale steekproefgrootte nodig voor validatie nog groter wordt. Dit vereist dus samenwerking, waarbij het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) als een goed voorbeeld wordt genoemd.

3.2 Toekomstverwachtingen

Hoge verwachtingen voor screening, minder op andere preventiegebieden

Bijna tweederde van de deskundigen ziet veel veelbelovende ontwikkelingen van public health genomics toepassingen op het gebied van screening. Er worden veel voorbeelden genoemd, zoals kankerscreening (risicoprofilering, inclusief genetisch risicoprofiel), prenatale screening (niet-invasieve prenatale diagnostiek), neonatale screening (verdere uitbreiding van genomics-tests), preconceptionele dragerschapscreening (bijvoorbeeld op cystische fibrose of

hemoglobinoopathieën), en cascadescreening (identificatie van monogene subtypen van ziekten: cardiomyopathieën, familiale darmkanker, et cetera). Op de gebieden infectieziekten, preventieve medicatie en leefstijl ziet men minder veelbelovende public health genomics ontwikkelingen. Bij infectieziekten kwamen de volgende voorbeelden naar voren: genetisch testen op gevoeligheid voor vaccinaties, onderzoek naar verschillen in de genetische gevoeligheid van de humane gastheer, testen op chlamydia, en het in kaart brengen van de verspreiding van pathogenen op basis van het genoom. Bij preventieve medicatie werd gewezen op het voorschrijven van bètablokkers bij patiënten met het lange QT-syndroom en statines bij FH-patiënten.

Risicostratificatie bij borstkankerscreening?

De helft van de deskundigen is het (grotendeels) eens met de stelling 'Binnen tien jaar zullen ontwikkelingen in public health genomics het uitnodigingsbeleid bij borstkankerscreening hebben gewijzigd (risicostratificatie)'. Men verwacht dat als er meer kennis komt over de mutaties die mensen hebben, en over hun risico op borstkanker, het uitnodigingsbeleid voor screening daarop aangepast zal worden. Een van de deskundigen schetst een hypothetisch scenario van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker zoals dat wellicht in de toekomst zou kunnen worden op basis van public health genomics: 'Mensen met een eerstegraadsverwant met borstkanker op jonge leeftijd worden allereerst uitgenodigd voor een DNA-test op BRCA1, BRCA2 et cetera mutaties (sterk voorspellende mutaties). Vrouwen vanaf 45 jaar krijgen eerst een DNA-test en anamnese ter risicoprofilering aangeboden (ook *medium risk*-mutaties), daarna komen sommige vrouwen elke vijf tot tien jaar, andere elke twee jaar of elk jaar voor een mammografie.' Maar er is ook scepsis omdat de huidige predictieve markers onvoldoende informatief zijn. Om dit te realiseren zal de voorspellende waarde van deze genetische markers omhoog moeten, en de kosten van het genotyperen en de organisatie daarvan omlaag.

Genomics-test bij darmkankerscreening?

Bijna de helft van de deskundigen verwacht dat binnen tien jaar bij het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker lichaamsmateriaal onderzocht zal worden met een genomics-test. Iets meer dan de helft verwacht dit op iets langere termijn. Een enkeling verwacht dat dit nooit zal gebeuren. In onderzoeksetting gebeurt dit overigens al, bijvoorbeeld bij het CTMM. Dat het kan, betekent overigens niet voor alle deskundigen dat het ook meerwaarde heeft. Sommigen vragen zich af of het zinvol is en of hiermee voldoende vormen van kanker worden opgespoord.

Whole genome sequencing bij hielprik?

Een kwart van de deskundigen verwacht dat met hielprikbloed nooit standaard ieders persoonlijke genomesequentie zal worden bepaald. Een ander kwart verwacht echter dat het binnen tien jaar zover zal zijn. Van de overigen denken de meesten dat dit nog tien tot twintig jaar zal duren. Deskundigen die dit niet zien gebeuren, wijzen op de bezwaren die daaraan kleven. Het zou onbehandelbare ziekten aan het licht brengen, en ziekten die zich pas op latere leeftijd voordoen. Anderen verwachten dat selectieve toepassing van genoomanalyse bij de hielprik op termijn wel zal plaatsvinden: de analyse van delen van het humane genoom, waar het kind klinisch nut van ondervindt, zou op de middellange termijn haalbaar zijn. Maar er worden ook vragen bij het nut gesteld. Bijvoorbeeld in hoeverre de informatie die *whole genome sequencing* en *whole genome analysis* oplevert, vertaald kan worden naar praktische kennis en nuttige toepassingen. Een van de deskundigen wijst erop dat nieuwe voorspellende modellen nodig zijn, die zowel omgevings- als genetische factoren alsook hun interactie in beschouwing nemen.

Gemengd beeld over public health genomics en leefstijlverandering

De toekomstverwachtingen van public health genomics toepassingen op het gebied van leefstijl en gezondheidsbevordering lopen uiteen. Positieve ontwikkelingen ziet men op het gebied van ondersteuning van therapietrouw bij medicatie, ondersteuning bij het afkicken van verslavingen aan drugs, alcohol, tabak, en screeningsdeelname bij monogene subtypen. Een voorbeeld hiervan is familiale hypercholesterolemie (FH). Verreweg de meeste mensen met de diagnose FH slijkt statines, en er wordt in deze groep een stuk minder gerookt dan in de algemene populatie. Veel deskundigen zijn echter sceptisch over de mogelijkheden op dit gebied. Leefstijlverandering is moeilijk en er wordt betwijfeld of kennis van een (licht) verhoogd genetisch risico (zoals bij multifactoriële aandoeningen) hierbij zou kunnen helpen. Het testen op en communiceren van genetische risico's op bijvoorbeeld diabetes of rokengerelateerde aandoeningen leidt vaak niet tot leefstijlverandering (zie verder Paragraaf 4.2). Enkele deskundigen grijpen hier ook terug naar de beperkte voorspellende waarde die dergelijke risicoscores op dit moment hebben.

3.3 Volksgezondheid en zorgkosten

Deskundigen verwachten positieve invloed van genomics op de volksgezondheid

De meeste deskundigen verwachten dat public health genomics een duidelijk aantoonbare invloed op de volksgezondheid zal hebben. De verwachtingen van daadwerkelijke toepassing van genomics bij preventie en publieke gezondheidszorg lopen echter uiteen. Het blijkt dat men vooral toepassingen in de zorg verwacht, om diagnostiek te verbeteren en therapie op de persoon af te stemmen. Kortom, men verwacht meer van *personalized medicine* dan van *personalized prevention*. Anderen zijn positiever over de invloed van public health genomics op de volksgezondheid en geven aan dat in de toekomst steeds meer genomics-technologieën in nuttige toepassingen vertaald zullen worden. In eerste instantie verwacht men dit vooral bij diagnostiek, maar meer en meer ook bij de keuze welke therapie wordt toegepast, en uiteindelijk ook bij preventie. Een van de deskundigen schreef bijvoorbeeld: 'Ik verwacht dat er op termijn zoveel duidelijke voordelen van screenen, testen en diagnostiek zullen zijn dat een meerderheid van burgers en patiënten op enig moment in hun leven met genetische testen te maken krijgt.'

Translationeel onderzoek nodig om potentie op termijn waar te kunnen maken

De termijn waarop public health genomics grotere impact op de volksgezondheid zal krijgen, is niet precies aan te geven. Een belangrijk aspect hierbij is of de stap van kennis naar implementatie daadwerkelijk tot stand komt. Verschillende deskundigen noemen dit en men is daar over het algemeen sceptisch over. Men pleit voor translationeel onderzoek, waarbij uiteindelijk de meerwaarde van public health genomics toepassingen voor de volksgezondheid wordt onderzocht. Enkele deskundigen wijzen op de politieke wil om implementatie binnen de publieke gezondheidszorg mogelijk te maken, en om onderzoeksbudget beschikbaar te stellen om bijvoorbeeld middels proefprojecten utiliteit aan te tonen.

Er zijn ook risico's bij de toepassing van public health genomics

Enkele deskundigen wijzen in dit kader op de mogelijke risico's en gevaren van een brede toepassing van public health genomics. Wat doet kennis over toekomstige ziekterisico's met mensen? Wat zijn de effecten van medicalisering van steeds meer domeinen van het leven? Zwangerschap, geboorte, zelfs de keus van een partner om kinderen mee te krijgen, kunnen beïnvloed gaan worden door kennis van het genoom.

Meeste deskundigen verwachten geen grote impact op de zorgkosten

Verreweg de meeste deskundigen verwachten geen grote invloed van public health genomics op de zorgkosten. Men verwacht dat preventie en zorg door ontwikkeling en toepassing van public health genomics effectiever en doelmatiger zal worden, maar daarmee niet goedkoper. Men verwacht dat door public health genomics hetzelfde geld beter (lees: meer *personalized* en daardoor effectiever) besteed kan worden. Bij kankerscreening, bijvoorbeeld, heerst de verwachting dat het mogelijk wordt om te bepalen wie een hoger of lager risico op borstkanker heeft en daar het screeningbeleid op aan te passen (variëren in startleeftijd, screeningsinterval, et cetera). Dit zou tot efficiëntere screening leiden, maar wellicht niet tot goedkopere screening.

Sommigen denken wel dat genomics de zorg goedkoper of duurder zal maken

Enkele deskundigen verwachten dat de public health genomics de zorg goedkoper zal maken, omdat preventie en zorg gericht ingezet kunnen worden. Als door middel van risicostratificatie een deel van de populatie niet of minder vaak gescreend hoeft te worden omdat men een laag risico heeft, spaart dat geld uit. Ook in de zorg geldt dat behandeling op maat een hoop ineffectieve behandelingen kan voorkomen. Bij de behandeling van kanker wordt geschat dat hiermee daadwerkelijk geld bespaard zou kunnen worden. Anderen verwachten juist dat public health genomics de zorg duurder zal maken, omdat de kennis over het genoom zal leiden tot meer vraag naar preventie en zorg. Misschien kunnen daarmee in de toekomst ziekten voorkomen of uitgesteld worden; dit vergt wel extra diensten (screening, diagnostiek, therapie, monitoring) die ook weer geld kosten. En als mensen ten slotte langer leven door al deze interventies, lopen de kosten waarschijnlijk ook op.

4 Casestudies

In dit hoofdstuk wordt een aantal casestudies beschreven, waarmee we de kansen voor preventie die public health genomics biedt, illustreren. Er zijn vier voorbeelden geselecteerd die door deskundigen of in de literatuur vaak of veelbelovend genoemd werden, die de breedte van het preventieveld beslaan en waarvoor voldoende informatie en onderzoek beschikbaar was. In de hiernavolgende paragrafen worden de volgende casestudies behandeld: niet-invasieve prenatale screening, screening op erfelijke darmkanker, bestrijding van ziekenhuisinfecties en stoppen met roken. Elke casestudie volgt hetzelfde stramien. We beginnen steeds met het gezondheidsprobleem. Daarna beschrijven we het huidige beleid en de ontwikkelingen met betrekking tot public health genomics. Ten slotte besteden we aandacht aan toekomstige ontwikkelingen en de verbreding van het voorbeeld naar andere toepassingen.

4.1 Niet-invasief prenataal onderzoek

Downsyndroom is meest voorkomende chromosomale aangeboren afwijking

Verreweg de meeste zwangerschappen resulteren in een gezond kind en een gezonde moeder. Echter, in ongeveer drie procent van de gevallen is er sprake van een aangeboren afwijking (Mohangoo et al., 2011; EUROCAT, 2011). Downsyndroom is de meest voorkomende chromosomale aangeboren afwijking. De kans op een kind met downsyndroom neemt toe met de leeftijd van de zwangere vrouw. Bij zwangeren onder de 25 jaar is dat risico kleiner dan één promille; bij zwangeren boven de 40 is dat risico meer dan twee procent. In Nederland ontstaan jaarlijks enkele honderden zwangerschappen waarbij de foetus downsyndroom heeft.

Downsyndroom leidt tot verstandelijke beperking en lichamelijke afwijkingen

Het downsyndroom is een chromosomale aandoening die wordt veroorzaakt door een extra chromosoom 21. Mensen met downsyndroom hebben doorgaans een lichte tot matige verstandelijke beperking. Zij hebben een verhoogde kans op een aantal lichamelijke afwijkingen en gezondheidsproblemen, zoals hartafwijkingen en maag-darmafwijkingen. Mensen met het downsyndroom verouderen sneller en hebben vaker al op jonge leeftijd te maken met dementie. Voor kinderen met het downsyndroom in welvarende landen is de levensverwachting bij de geboorte momenteel ongeveer 60 jaar (Waelput & Weijerman, 2010).

Alle zwangeren krijgen prenatale screening op downsyndroom aangeboden

In Nederland krijgen zwangere vrouwen verschillende screenings aangeboden, waaronder de prenatale screening op downsyndroom. Het doel van deze screening is om aanstaande ouders die dat willen, tijdig te informeren over de eventuele aanwezigheid van downsyndroom, zodat zij een keuze kunnen maken uit de beschikbare handelingsopties (RIVM, 2011). Tot 24 weken zwangerschap is zwangerschapsafbreking een van de handelingsopties. De andere handelingsoptie is het continueren van de zwangerschap, waarbij het ouderpaar zich kan voorbereiden op het krijgen van een kind met downsyndroom. Het CVB van het RIVM is verantwoordelijk voor de coördinatie en regie van deze screening.

Huidige testen voor screening en diagnostiek hebben beperkingen

Onderzoek naar de kans op downsyndroom wordt gedaan met een combinatietest die bestaat uit een bloedonderzoek bij de moeder en een nekplooiemeting bij de foetus. Indien sprake is van een verhoogde kans op

downsyndroom wordt de zwangere, indien zij dit wenst, doorverwezen voor vervolgonderzoek. Met een vlokkentest of vruchtwaterpunctie kan downsyndroom met zekerheid worden aangetoond of uitgesloten. Hierbij bestaat echter een kans op een miskraam door het onderzoek. Die kans is naar schatting ongeveer 0,3-0,5 procent. Dit risico is voor veel zwangeren een van de redenen om het aanbod van de downscreening af te slaan (van den Berg et al., 2005). Momenteel laat iets meer dan een kwart van de zwangeren een combinatietest uitvoeren (Schielen, 2012). Op basis van internationaal onderzoek is de sensitiviteit van de combinatietest ongeveer 90 procent bij een specificiteit van 95 procent. In Nederland berekende het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (LIS) van het RIVM voor de jaren 2006-2008 een detectieratio van bijna 70 procent bij een foutpositievenratio van bijna 3,5 procent (Schielen et al., 2010).

Ontwikkeling van non invasive prenatal testing (NIPT)

De huidige downscreening heeft beperkingen omdat de screeningstest slechts een schatting geeft van de kans op downsyndroom en de diagnostische testen die zekerheid kunnen bieden, risico's hebben. Er is dus grote behoefte aan niet-invasieve screeningstesten die meer zekerheid kunnen bieden, zónder het risico op een miskraam. De afgelopen jaren hebben verschillende onderzoeksgroepen al dan niet in samenwerking met commerciële bedrijven verschillende methoden voor non-invasieve prenatale testing (NIPT) ontwikkeld. Bij NIPT wordt bloed van de moeder afgenomen en onderzocht op het DNA van de foetus dat daarin circuleert. Ongeveer 5-10 procent van het celvrije DNA in het bloed van een zwangere vrouw is van de foetus. Bij één van de gebruikte NIPT-methodieken wordt op basis van de kwantitatieve verschillen in chromosoomfragmenten onderscheid gemaakt tussen foetussen met en zonder trisomie 21. Daarnaast zijn snelle DNA sequentietechnieken die het volledige maternale en foetale genoom omvatten in opkomst (Bianchi, 2012b; NCHPEG & NSGC, 2012).

NIPT nog in onderzoek maar heeft goede testeigenschappen

Verschillende onderzoeken laten zien dat met NIPT met zeer grote waarschijnlijkheid vastgesteld kan worden of de foetus Downsyndroom heeft of niet. De testeigenschappen van NIPT zijn vooral onderzocht in hoogrisicozangerschappen op basis van leeftijd, screeningsuitslag, familiegeschiedenis, et cetera. De sensitiviteit is bijna 100 procent, maar in enkele gevallen zal de test een normale uitslag geven, terwijl er toch sprake was van downsyndroom. De specificiteit is ook bijna 100 procent; twee promille van de testuitslagen betreft een foutpositieve uitslag. Bij ongeveer 3 procent van de testen wordt te weinig foetaal DNA gevonden om de bepaling te kunnen doen (NCHPEG & NSGC, 2012; Benn et al., 2012). Een recente Nederlandse review bevestigt deze bevindingen. Men kwam tot een gemiddelde sensitiviteit van 100 procent en een specificiteit van 99,3 procent (Verweij et al., 2012). Deze cijfers geven wel aan dat een invasieve test ter bevestiging van de diagnose op dit moment nog wel nodig is. Maar met NIPT kan het aantal invasieve onderzoeken (en de iatrogene schade) enorm afnemen, en het aantal opgespoorde gevallen van downsyndroom toenemen. Australische schattingen geven aan dat routinematig toepassen van NIPT in plaats van de huidige combinatietest, kan leiden tot 84 procent minder invasieve diagnostische onderzoeken (Susman et al., 2010). In het Verenigd Koninkrijk zijn recent de testeigenschappen van NIPT ook onderzocht onder zwangeren uit de algemene bevolking, zonder verhoogd risico. Daar waren de testeigenschappen even goed als in de hoogrisicogroep (Nicolaidis et al., 2012).

Snelle ontwikkelingen op het gebied van niet-invasieve prenatale testen

De ontwikkelingen op het gebied van NIPT en de bijbehorende genomics technieken gaan snel. De laatste jaren zijn een tiental studies verschenen die laten zien dat middels verschillende NIPT-methoden downsyndroom op een

doelmatige manier prenataal vastgesteld zou kunnen worden. Verschillende landen bieden deze testoptie al aan zwangeren in bepaalde risicogroepen aan (Bianchi, 2012a). Ook in Nederland zou NIPT op relatief korte termijn de huidige combinatietest kunnen vervangen, al moet de kosteneffectiviteit in niet-geselecteerde groepen zwangeren (zonder verhoogd risico) nog bevestigd worden. De huidige NIPT-methodes zijn bijvoorbeeld op dit moment nog relatief duur.

Internationale organisaties benadrukken huidige beperkingen van NIPT

De International Society of Prenatal Diagnosis (ISPD) heeft zich in een nog ongepubliceerd *position statement* uitgesproken over NIPT (Benn, 2012). Daarin geeft de ISPD aan dat '*demonstration that in actual clinical practice the testing is sufficiently accurate, has low failure rates and can be provided in a timely fashion has not yet been provided*'. Ook zijn er nog geen laboratorium-standaarden en kwaliteitcontroles ontwikkeld. Het American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publiceerde eind 2012 een standpunt waarin wordt aangegeven dat NIPT aangeboden kan worden bij hoogrisicozwangerschappen, maar nog niet bij laagrisicozwangerschappen. Ook benadrukt de ACOG dat NIPT op dit moment nog geen zekerheid geeft (ACOG, 2012). Dus bij een positieve testuitslag is invasieve diagnostiek nog steeds nodig.

Ook andere aandoeningen kunnen getest worden met NIPT

Het non invasief prenataal testen op basis van foetaal DNA in maternaal bloed hoeft niet beperkt te blijven tot downsyndroom. Andere chromosomale afwijkingen (Patauysyndroom, Edwardssyndroom, Turnersyndroom, et cetera) zouden op een vergelijkbare wijze prenataal gediagnosticeerd kunnen worden. Verschillende onderzoeken laten de potentie hiervan zien. In principe kan op deze wijze zelfs het complete genoom van de foetus in kaart gebracht worden. De eerste onderzoeken die dit bevestigen, verschenen het afgelopen jaar (Fan et al., 2012). Dit opent de weg naar nog bredere toepassing van non invasief prenataal onderzoek waarbij de foetus op een groter aantal genetische aandoeningen wordt gescreend. Het sequencen van het gehele foetale genoom als standaard NIPT-methode bij prenatale screening is in Nederland niet aan de orde en brengt vele ethische dilemma's met zich mee. Het wordt echter in enkele landen in bepaalde risicosituaties wel al toegepast (Bianchi, 2012a).

Ethische vragen bij genoombrede prenatale screening

In de ethische verkenning naar 'het duizend dollar genoom' van de Gezondheidsraad gaan Dondorp en De Wert in op de ethische aspecten van *whole genome sequencing* en *whole genome analysis* in het algemeen en bij prenatale toepassing hiervan (Gezondheidsraad, 2010). De voordelen van genoombrede screening (dus zonder concrete medische aanleiding) wegen volgens de auteurs op dit moment niet op tegen de nadelen. Bij pre- en neonatale toepassing wordt bovendien een kind de mogelijkheid ontnomen om zelf te beslissen over wat hij of zij wil weten over het eigen genoom. Een bijkomende ethische overweging bij prenatale toepassing is dat hoe breder de test is, hoe lastiger het wordt om hierover een goed geïnformeerde keuze te maken (Gezondheidsraad, 2010). Bij elke conceptie ontstaan bijvoorbeeld vijftig tot honderd nieuwe, spontane puntmutaties (Veltman & Brunner, 2012). De betekenis van deze variaties is vaak nog niet duidelijk, maar stel dat er één bij zit die mogelijk een verhoogd risico geeft op de ziekte van Parkinson later in het leven. Wat kunnen toekomstige ouders met dergelijke informatie over hun ongeboren kind? Eventuele toekomstige toepassingen op dit gebied vergen daarom maatschappelijke discussie en zorgvuldige toetsing door de Gezondheidsraad.

4.2 Screening op Lynch syndroom

Lynch syndroom is meest voorkomende erfelijke darmkanker

Lynch syndroom wordt gekenmerkt door een sterk verhoogd risico op de ontwikkeling van dikke-darmkanker, baarmoeder- en eierstokkanker, maagkanker en nog enkele andere typen kanker (Lynch & de la Chapelle, 2003). Het is de meest voorkomende vorm van erfelijke dikke-darmkanker (circa 3 procent) en was eerder bekend als *hereditair non-polyposis colorectal carcinoma* (HNPCC). Samen met de erfelijke polyposis syndromen (FAP, MAP) wordt hiermee circa 5 procent van alle darmtumoren genetisch verklaard. Dit is nog altijd een bescheiden deel van de naar schatting 35 procent erfelijke dikke-darmtumoren (Nielsen, 2011). In 2010 werden bijna 13.000 nieuwe gevallen van dikke-darmkanker in Nederland vastgesteld (NKR, 2010), waarvan naar schatting een kleine 400 dikke-darmtumoren zijn toe te schrijven aan Lynch syndroom.

Mutaties DNA-herstelgenen veroorzaken Lynch syndroom

Lynch syndroom kenmerkt zich door in verschillende generaties binnen een familie, dikwijls voor het 50ste levensjaar voor te komen in voornamelijk het begin van de dikke darm (het proximale deel). Het aantal poliepen is meestal minder dan vijf, maar in vergelijking met andere typen poliepen ontwikkelen deze zich sneller tot invasieve darmtumoren. De prognose van deze darmtumoren is overigens beter dan voor 'sporadische' darmtumoren. Circa 80 procent van de Lynch syndroom tumoren hebben een mutatie in een bepaalde klasse van DNA-herstelgenen, namelijk de volgende DNA-*mismatch repair* (MMR) genen: MLH1, MSH2, MSH6 en PMS2, of in EPCAM leidend tot het microsatelliet instabiliteit (MSI) fenotype (Rahner et al., 2012). Deze autosomaal dominant overervende mutaties hebben een darm-kankerrisico gedurende het gehele leven tot gevolg van 35 procent tot 80 procent en voor baarmoederkanker variëren de risico's van 34 procent tot 71 procent. In de CBO-richtlijn over erfelijke darmkanker worden per gemuteerd gen deze risico's in meer detail weergegeven (oncoline.nl/erfelijke-darmkanker).

Cascadescreening in familieleden van indexpatiënt

Cascadescreening is een methode om mensen te identificeren die tengevolge van een genmutatie een verhoogd risico op een specifieke aandoening lopen. Indien na klinische diagnose van een patiënt (de indexpatiënt) een voor de aandoening predisponerende genmutatie wordt vastgesteld, dan kunnen eerste- en tweedegraads familieleden worden uitgenodigd voor een gesprek met een klinisch geneticus. Hierin krijgt men uitleg over de voor- en nadelen van nader onderzoek, en wordt, indien gewenst, genetisch onderzoek uitgevoerd om vast te stellen of zij drager zijn van dezelfde mutaties en zelf dus ook een verhoogd risico lopen. Als dit het geval is, kunnen preventieve maatregelen worden genomen (regelmatige screening, preventie medicatie, leefstijlverandering). Nederland kent (tot en met 2013) alleen een cascadescreening voor familiale hypercholesterolemie. Voor een aantal erfelijke kankers is geen actief cascadescreeningsprogramma, maar spoort de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) aan tot genetisch onderzoek en regelmatige controle.

Familieonderzoek naar mutaties die Lynch syndroom veroorzaken

Bij verdenking op een erfelijke vorm van dikke-darmkanker zoals Lynch syndroom (op basis van de medische gegevens en familiegegevens over darmkanker en andere vormen van kanker) wordt het volgende onderzoek voorgesteld (Hoogerbrugge et al., 2012; [Bethesda/Amsterdam richtlijnen, richtlijnen STOET/VKGN 2010](#)): in tumorweefsel van de patiënt wordt vastgesteld of er sprake is van microsatelliet-instabiliteit (MSI) en/of wordt de afwezigheid door middel van immunohistochemisch (IHC) onderzoek vastgesteld van één van de vier MMR-eiwitten. Indien MSI en/of afwezigheid van MMR-

eiwitten worden aangetoond, wordt de diagnose 'vermoedelijk Lynch' gesteld en wordt nadere mutatie-analyse in de vier MMR-genen uitgevoerd om het oorzakelijke moleculaire defect vast te stellen. Als dit leidt tot de diagnose 'bewezen Lynch' volgt nader onderzoek bij eerstegraadsfamilieleden. Waar nodig (zie ook STOET-richtlijn) worden ook risicoreducerende operaties met de patiënt besproken. Op basis van een Amerikaanse modelstudie (Bellcross, 2012) wordt voor de Nederlandse situatie geschat dat actieve cascadescreening voor Lynch syndroom zal leiden tot het voorkomen van enkele honderden gevallen van darmkanker en enkele tientallen gevallen van andere kankers per jaar.

DNA-onderzoek bij alle nieuwe darmkankerpatiënten aanbevolen door EGAPP

Er zijn in de wetenschappelijke literatuur meerdere scenario's voor toepassing van de screening op LS. Één daarvan is om de (cascade) screening niet te laten starten bij een indexpatiënt die op basis van leeftijd en familiegeschiedenis verdacht is op LS, maar alle nieuwe darmkankerpatiënten te testen op LS. Een dergelijk scenario is in Amerika door EGAPP aanbevolen (EGAPP, 2009). Hierbij worden alle primaire dikke-darmtumoren getest op MMR-defecten (via MSI of IHC testing) gevolgd door MMR-genmutatie testing. Recente aanvullende moleculaire inzichten kunnen voorkomen dat onnodig kostbare MMR-gentesten moeten worden uitgevoerd. Evaluaties van deze aanpak, zowel in de VS als in Nederland, laten zien dat deze aanpak superieur is qua gevoeligheid vergeleken met benaderingen waarin familiegeschiedenis en leeftijd werden betrokken (Moreira et al., 2012; van Lier et al., 2012). Het testen van alle nieuwe darmkankerpatiënten op MMR-deficiëntie brengt natuurlijk extra kosten met zich mee, maar zal ook tot aanzienlijke gezondheidswinst kunnen leiden. Meerdere studies suggereren dat dit een kosteneffectieve benadering is (Mvundura et al., 2010; Ladabaum et al., 2010).

Hele bevolking testen op Lynch syndroom mutaties?

Een ander, verstrekkender scenario is om de algehele bevolking te testen op het hebben van Lynch-mutaties. Via een getrapte screening wordt eerst op basis van familiegeschiedenis het risico geschat, waarna genoomonderzoek naar MMR-mutaties LS kan aantonen of uitsluiten. Ook dit scenario wordt in modelstudies als kosteneffectief ingeschat, waarbij de nodige onzekerheden zijn met betrekking tot aannames over kosten en effecten van een dergelijk bevolkingsonderzoek (Kastrinos et al., 2012). Er is overigens nog geen brede consensus over hoe om te gaan met de minder gebruikelijke tumoren van Lynch syndroom. Een recente inventarisatie van de risico's van dragers van MMR-mutaties kan hierbij behulpzaam zijn (Engel et al., 2012; ECDC, 2008)). In het bevolkingsonderzoek naar darmkanker dat in Nederland met ingang van 2013 wordt ingevoerd, worden deelnemers met een positieve screeningstest (iFOBT) uitgenodigd voor een intakegesprek voor een colonoscopie. In het protocol voor dit intakegesprek wordt aandacht besteed aan het afnemen van een familieanamnese en eventuele doorverwijzing voor nader (genetisch) onderzoek.

Cascadescreening verder uitbreiden naar andere erfelijke kankers?

Bij de cascadescreening op LS zou het toepassen van afzonderlijke genetische testen om mutaties en/of deleties te detecteren in MMR-genen, in de toekomst kunnen worden vervangen door een meer omvattende genomische test. Hiermee kan niet alleen op LS worden getest, maar ook op andere erfelijke vormen van kanker, zoals andere vormen van erfelijke darmkanker en erfelijke borstkanker. Technisch kan dit nu al worden gerealiseerd door *whole exome sequencing* (WES) toe te passen op alle genen die betrokken zijn bij de nu bekende erfelijke kankersyndromen (op dit moment zijn er 37 genen bekend die betrokken zijn bij 27 erfelijke kankers). Met behulp van één enkele DNA-analyse kan dan duidelijk worden welke erfelijke kankerrisico's bij een persoon voorkomen. Voordat een dergelijke public health genomics strategie in de categorie 1 toepassingen komt, en dus in de praktijk ingevoerd zou kunnen

worden, moet er nog veel onderzoek gedaan worden en zal de meerwaarde voor de volksgezondheid aangetoond moeten worden. Antwoord op een aantal van deze vragen wordt verwacht vanuit het grootschalig opgezette ClinSeq-project in de VS (Biesecker, 2012; Johnston et al., 2012).

Veel mogelijkheden voor cascadescreening maar nut vaak nog niet aangetoond
Erfelijke kankersyndromen staan hier eigenlijk ook model voor een breed scala aan andere, in hoofdzaak monogenetisch bepaalde, erfelijke aandoeningen. Er zijn inmiddels een kleine 4000 erfelijke aandoeningen gekarakteriseerd (zie de OMIM-database) waarvan momenteel een klein deel middels neonatale screening wordt opgespoord en een nog kleiner deel soms middels familieonderzoek wordt benaderd. In Nederland wordt – naast LS – voor nog een aantal erfelijke aandoeningen familieonderzoek via klinische genetische centra aangeboden. In de toekomst zal waarschijnlijk een bredere selectie gemaakt kunnen worden van erfelijke aandoeningen waarmee middels cascadescreening op een kosteneffectieve wijze gezondheidswinst geboekt kan worden. Technisch is toepassing van genomische screening in risicogroepen op basis van familiegeschiedenis of op geleide van indexpatiënten binnen handbereik. Hier is echter nog veel onderzoek nodig om de meerwaarde voor de volksgezondheid aan te tonen.

4.3 Ziekenhuisinfecties

Antibiotica-resistente ziekenhuisinfecties bij 6 procent van de patiënten

In Nederland loopt ongeveer 6 procent van de patiënten een ziekenhuisinfectie op. Dit kan bijvoorbeeld gaan om infecties van operatiewonden, bloedvergiftiging door kathetergebruik of longontsteking door beademing. Het aandeel van antibiotica-resistente infecties hierbij varieert sterk. Op basis van alle klinische opnamen in ziekenhuizen in 2007 (1,78 miljoen) liepen in 2007 naar schatting ongeveer 75.000 patiënten een zorggerelateerde infectie op. De prevalentie van zorggerelateerde infecties in de Nederlandse ziekenhuizen is vergelijkbaar met andere Europese landen (van Benthem et al., 2010). Vanwege de ernst van het klinisch beloop gaat veel aandacht uit naar ziekenhuisinfecties met antibiotica-resistente bacteriën. Enkele van de meest voorkomende antibiotica-resistente zorggerelateerde bacteriën zijn: Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*, en Vancomycine-resistente enterokok (VRE).

Snelle detectie cruciaal bij uitbraak ziekenhuisinfectie

Bij ziekenhuisinfecties met antibiotica-resistente bacteriën is een accurate en snelle detectie bij een uitbraak cruciaal. Nederland heeft sinds 1989 een succesvol surveillancebeleid voor deze meest voorkomende ziekenhuisinfecties. Vergeleken met andere Europese landen is mede hierdoor de prevalentie relatief laag (SWAB, 2012). Voor MRSA als voorbeeld zenden de medisch microbiologische laboratoria één MRSA-isolaat van iedere positief bevonden patiënt of medewerker voor typering naar het RIVM. Bovendien wordt de inzenders gevraagd een vragenlijst in te vullen voor ieder ingestuurd isolaat. De genetische karakterisering van de MRSA-isolaten vindt routinematig plaats op basis van kleine stukjes van het bacteriële genoom (zogenoemde spa- en MLVA-typering) en wordt gerapporteerd aan de inzenders van isolaten/kweken. Deze (sub-genomische) typering worden gebruikt om transmissieroutes en bronnen te identificeren. Voor andere antibiotica-resistente infecties zijn soortgelijke protocollen beschikbaar, gebaseerd op sub-genomische analyse.

Genomics maakt ultieme identificatie van pathogeen mogelijk

Met behulp van genomics-technieken is het mogelijk geworden om de ultieme identificatie van het pathogeen, namelijk zijn complete DNA-volgorde te realiseren. Hiermede zijn de mogelijkheden om de bronnen en de transmissieroutes van veroorzakers van antibiotica-resistente ziekenhuisinfecties te identificeren, sterk verbeterd. Behalve bestaande serologische typering, worden ook al geruime tijd genetische analyses op delen van het bacteriële genoom uitgevoerd (zie huidig beleid). De volledige bepaling van een bacterieel genoom levert informatie tot op nucleotide niveau (SNV's) hetgeen vele malen informatiever is dan de informatie op basis van kleine fragmenten van het bacteriële genoom. Met *next-generation sequencing* (Didelot et al., 2012) waarbij in een kort tijdsbestek complete bacteriële genomen van verschillende isolaten in kaart kunnen worden gebracht, is daarmee een krachtige aanvullende methode beschikbaar gekomen in de klinische microbiologie. Afhankelijk van het instrumentarium kunnen binnen een tijdsbestek dat relevant is voor de patiëntenzorg, klinische relevante data worden geproduceerd. Voor grootschalige toepassing zijn automatisering van data, interpretatie en vertaling in klinisch betekenisvolle rapportages van wezenlijk belang (Loman et al., 2012).

Steeds meer voorbeelden van genomics bij infectieuitbraken

Recent werden meerdere succesvolle voorbeelden in de wetenschappelijke literatuur beschreven, waaronder een cholera-uitbraak in Haïti in 2010, MDRAB-infecties bij veteranen uit Irak en Afghanistan, een tuberculose-uitbraak onder druggebruikers in Canada, een groep A streptococcus (GAS; *S pyogenes*) uitbraak in Australische ziekenhuizen, een MRSA-uitbraak op een couveuse-afdeling in een Engels ziekenhuis en een Klebsiella-uitbraak in een Amerikaans ziekenhuis. Ter illustratie worden de laatste twee cases (Koser et al., 2012; Snitkin et al., 2012) kort toegelicht.

MRSA-uitbraak in een Engels ziekenhuis

Köser en collega's onderzochten een 'vermoedelijke' uitbraak van MRSA in een couveuse-afdeling van een ziekenhuis in Cambridge, UK. Zij isoleerden veertien verschillende MRSA-isolaten bij verschillende patiënten en analyseerden deze met high-throughput sequencing technieken in een klinisch relevant tijdsbestek van enkele weken. Hierbij toonden zij aan dat WGS-data toegevoegde waarde vertonen vergeleken met andere MRSA-typeringstechnieken en dat hiermee aan de uitbraak verwante MRSA-stammen duidelijk van andere in hetzelfde ziekenhuis aanwezige isolaten konden worden onderscheiden. Aanvullend werden in korte tijd ook antibiotica-resistentie en toxineproductie van alle isolaten vastgesteld. Behalve het tijdsbestek waren ook deze uitkomsten klinisch relevant omdat tijdig met de juist antibiotica kon worden gestart.

Klebsiella-uitbraak in een Amerikaans ziekenhuis

Snitkin en collega's beschreven hoe een antibiotica-resistente Klebsiella pneumoniae infectie in een Amerikaans ziekenhuis zich van een enkele patiënt kon verspreiden naar zeventien andere patiënten van wie er elf aan de gevolgen zijn overleden. Ook hier leverde de volledige genoomanalyse van de zeventien verschillende Klebsiella-isolaten essentiële nieuwe informatie op om verwachte en onverwachte overdrachtsroutes op het spoor te komen die ontsnapt waren aan de gangbare infectie-controleprocedures. Zo werden bijvoorbeeld drie verschillende infectie-overdrachten vanuit één en dezelfde indexpatiënt aangetoond. Ook konden met deze methode klinisch belangrijke verschillen in antibiotica-resistentie tussen de verschillende isolaten opgespoord worden. De uitbraak in het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam in 2010 en 2011 werd eveneens veroorzaakt door een Klebsiella-stam. De verspreiding van deze stam werd onderzocht met een specifieke DNA-amplificatiemethode (PCR),

gebaseerd op een uniek gen dat met WGS was gevonden (www.sanger.ac.uk/about/press/2011/110822.html).

Toekomstverwachting

De verwachting is dat de toepassing van WGS van de infectiebron als genomics-toepassing waar nodig en nuttig als extra tool steeds vaker zal worden toegepast bij infectieziektebestrijding. Het principe van snelle en complete genetische karakterisering van een infectieus agens, en het op basis daarvan snel in kaart brengen van de infectiebron en infectieroutes wordt behalve bij ziekenhuisinfecties ook al op bescheiden schaal toegepast bij voedselbesmettingen. Eern van de eerste voorbeelden bij een voedselinfectie is de besmetting van *ready-to-eat-meat* met *Listeria* in Canada in 2008 (www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/listeria_200808-eng.php). Een meer recent voorbeeld vanuit voedselveiligheid is de uitbraak in Duitsland van 'EHEC' (E coli O104:H4) waarbij meer dan veertig doden zijn gevallen. Hierbij zijn meerdere analytische platformen in combinatie met *crowd-sourcing* ingezet om duidelijkheid over de infectiebron en transmissieroutes te achterhalen (Rohde et al., 2011). Ten slotte kan deze techniek ook gebruikt worden bij andere vormen van *outbreak control* zoals internationaal reizigersverkeer, veterinaire infecties en wereldwijde infectieziektenbestrijding (Walker & Beatson, 2012).

4.4 Stoppen met roken

Een kwart van de Nederlanders rookt; dat veroorzaakt veel ziekte en sterfte

Roken was in 2010 verantwoordelijk voor bijna 20.000 sterfgevallen in Nederland (Van Gelder et al., 2011). Het overgrote deel van de sterfgevallen door longkanker, COPD en kanker in het hoofdhalsgebied is toe te schrijven aan roken. In 2010 rookte iets meer dan een kwart van de volwassen Nederlanders wel eens of dagelijks. Daarnaast gaf ruim een vijfde van de jongeren aan de afgelopen vier weken te hebben gerookt. De zorgkosten die het gevolg zijn van roken bedragen bij elkaar 2,4 miljard euro per jaar, wat overeenkomt met een kleine 150 euro per Nederlander (Polder et al., 2012).

Tabaksontmoedigingsbeleid is speerpunt van preventiebeleid

In de landelijke nota gezondheidsbeleid 2011 'Gezondheid dichtbij' is preventie van roken een van de speerpunten van het preventiebeleid (VWS, 2011). Preventie is gericht op het voorkomen dat jongeren gaan roken, het ondersteunen van rokers bij het stoppen met roken, en het beschermen van niet-rokers tegen blootstelling aan tabaksrook. Het tabaksontmoedigingsbeleid bestaat uit een combinatie van collectieve maatregelen (regelgeving en handhaving, voorlichting en educatie, en het beïnvloeden van de sociale en fysieke omgeving) en individuele maatregelen (signalering, advies en stopondersteuning vanuit de zorg) (Van den Berg & Schoemaker, 2010).

Wetgeving en ondersteuning effectief, maar stoppen is lastig

Beperking van beschikbaarheid en betaalbaarheid van sigaretten behoren tot de meest effectieve maatregelen. De effectiviteit van voorlichtingscampagnes en lesprogramma's op scholen is minder overtuigend aangetoond. Gedragmatige en farmacologische ondersteuning bij het stoppen met roken is veel onderzocht en leidt ertoe dat meer rokers stoppen. Beide typen ondersteuning kunnen de stopkans grofweg verdubbelen, tot maximaal ongeveer 20 procent. Dit betekent dat ook bij maximale ondersteuning het de overgrote meerderheid van de rokers niet lukt om (blijvend) te stoppen met roken.

Kunnen leefstijlinterventies effectiever worden dankzij public health genomics?

Uit bovenstaande blijkt dat er nog veel gezondheidswinst te behalen is als leefstijlinterventies op het gebied van roken effectiever zouden zijn. Toepassingen op het gebied van de public health genomics zouden hier mogelijk

een bijdrage aan kunnen leveren. We beschrijven hieronder twee voorbeelden. In de eerste plaats zou farmacologische ondersteuning afgestemd kunnen worden op het genetisch profiel van de roker. In de tweede plaats zouden aan rokers in het kader van leefstijlverandering ook genetische risico's gerelateerd aan met roken geassocieerde aandoeningen gecommuniceerd kunnen worden.

Farmacogenomics: stopmedicatie afstemmen op genetisch profiel

Toepassingen op het gebied van de farmacogenomics proberen medicatie af te stemmen op het individuele genetisch profiel van de patiënt. Medicijnen werken immers niet bij iedereen even goed. Dit geldt ook bij farmacologische ondersteuning bij het stoppen met roken. Wat betreft het afstemmen van farmacotherapie op het genetisch profiel van de roker, zijn verschillende onderzoeken gedaan. Rookgedrag lijkt in belangrijke mate door twee groepen genen te worden beïnvloed. Ten eerste genen die de reactie op nicotine beïnvloeden (metabolisme van nicotine en nicotinereceptoren) en ten tweede genen die van invloed zijn op de verslaving zelf, zoals twee belangrijke *neurotransmitter pathways* die geactiveerd worden door nicotine (dopamine en serotonine). Als voorbeelden van de eerste groep gelden de CYP2A6-, CYP2D6- en CYP2B6-genen. Het CYP2A6-gen codeert voor een enzym dat in de lever betrokken is bij de afbraak van nicotine. Draggers van genetische varianten die leiden tot een verlaagde enzymactiviteit lijken minder te roken en minder verslaafd te zijn aan nicotine. De aanwezigheid van deze genetische varianten in CYP2A6 hebben daarom een gunstige invloed op stoppen met roken. Dit in tegenstelling tot hoge activiteit genetische varianten van het CYP2D6-gen die tot lagere nicotineniveaus leiden. Draggers van CYP2B6 genetische varianten met een verlaagde enzymactiviteit lijken minder goed te reageren op het anti-verslavingsmiddel bupropion. Wellicht reden om bij mensen met dit genotype terughoudend te zijn met dit middel (Lee et al., 2007; Quaak, 2012; Gold, 2012).

Farmacotherapie bij roken effectiever bij dragers genetische variant

Onderzoek aan de tweede groep van verslavingsgenen werd onder andere ook door Quaak en collega's uitgevoerd, waarbij zij laten zien dat er veel meer genetische varianten zijn die de effectiviteit van farmacotherapie bij roken kunnen beïnvloeden. Zij onderzochten bijvoorbeeld de invloed van genetische varianten van de serotonine transporter (SERT) op de werkzaamheid van antidepressiva bij het stoppen met roken. De farmacotherapie was effectiever (verhoogde het stoppercentage) onder de dragers van hoge activiteit serotonine transporter varianten, waarschijnlijk doordat ze de verhoogde transporteractiviteit blokkeren. De effectiviteit van antidepressiva gebruikt voor stoppen met roken zou dus mogelijk verhoogd kunnen worden door op voorhand mensen met hoge activiteit serotonine transportervarianten te selecteren (ongeveer 15 procent van de bevolking), terwijl het gebruik ervan minder effectief lijkt te zijn in ongeveer 10-30 procent van de bevolking (met een lage serotonine transporteractiviteit) (Quaak, 2012).

Kennis van genetische risico's maken rookinterventies niet veel effectiever

De tweede mogelijke toepassing van public health genomics bij stoppen met roken ligt op het vlak van risicocommunicatie. Er zijn verschillende genetische varianten bekend die zorgen voor een verhoogd risico voor rokers op bijvoorbeeld longkanker of hart- en vaatziekten. Zouden dergelijke risico's rokers extra motiveren om te stoppen? In verschillende onderzoeken is onderzocht of genetisch testen van rokers op deze risico's meerwaarde heeft bij het stoppen met roken. Een recent overzichtsartikel door onderzoekers uit Maastricht vat de beschikbare evidence samen (Smerecnik, 2012). Het blijkt dat de meeste rokers wel geïnteresseerd zijn in dergelijk genetisch onderzoek, maar slechts een minderheid doet er daadwerkelijk aan mee. Er werden veelbelovende kortetermijneffecten gevonden op risicoperceptie, stopmotivatie,

en daadwerkelijk stoppen met roken. Echter, op langere termijn verdwenen deze gunstige effecten. Genetisch testen leidt er dus niet toe dat meer rokers stoppen, in vergelijking met rokers die zo'n genetische test niet ondergingen. Er werd geen verschil gevonden tussen rokers met een verhoogd roken-gerelateerd ziekterisico en rokers zonder verhoogd risico. De angst dat rokers zonder verhoogd risico minder geneigd zouden zijn om te stoppen, wordt dus ook niet bevestigd in dit onderzoek.

Toekomstverwachting: personalized smoking cessation therapy

Hierboven zagen we dat verschillende genetische varianten in roken-gerelateerde en behandeling-gerelateerde genen de werkzaamheid van de stop-rokenbehandelingen beïnvloeden. Om deze behandelingen daadwerkelijk toe te kunnen snijden op het genetisch profiel van een individu moeten we, gelet op de complexiteit die aan gedrag ten grondslag ligt, het stadium van *single gene*-benaderingen verlaten. Panels van markers (combinaties van genetische varianten) in de belangrijkste metabole en neurologische *pathways* liggen hierbij het meest voor de hand (Bryan & Hutchison, 2012a). Alhoewel de ontwikkelingen richting *personalized smoking cessation therapy* veelbelovend zijn, is toepassing in de praktijk nog niet aan de orde. Daarvoor is reproduceerbaar, prospectief onderzoek nodig dat laat zien dat genetisch testen op een combinatie van genetische variaties daadwerkelijk leidt tot een substantiële verbetering van de effectiviteit. Daarnaast ligt verbreding van deze benadering naar farmacotherapieën bij andere verslavingen voor de hand. Bij verslaving spelen genen een rol die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij signaaloverdracht in de hersenen (neurotransmissie). De genen die van invloed zijn bij rookverslaving, lijken ook een rol te spelen bij andere verslavingen, zoals alcohol en drugs.

De weg naar personalized health promotion is nog lang

Er verschijnen steeds meer studies waaruit blijkt dat niet alleen de respons op farmacologische interventies, maar ook de effecten van gedragsmatige interventies beïnvloed wordt door iemands genetisch profiel (Bryan & Hutchison, 2012a). Zoals genetische factoren van invloed zijn op de respons op farmacologische behandeling, zo zijn genetische factoren ook van invloed op de respons op gedragsmatige interventies. Dit geldt voor de biologische effecten van leefstijlverandering, die niet bij iedereen gelijk zijn. Bewegen zou bijvoorbeeld bij mensen met een bepaald polymorfisme minder effect hebben op gewicht. Maar dit geldt ook bij het initiëren en volhouden van gedragsverandering. Zo zijn dragers van een bepaalde genetische variatie minder responsief op een gedragsmatige interventie om problematisch alcoholgebruik te reduceren. Dit zijn echter allemaal voorlopige resultaten, met kleine effecten, die nog gerepliceerd moeten worden. Wellicht kunnen in de toekomst leefstijlinterventies gericht en meer op maat ingezet worden met behulp van genomics (Bryan & Hutchison, 2012b), maar die weg richting *personalized health promotion* is nog lang.

Testen en communiceren van genetische risico's leidt niet tot leefstijlverandering

De bevinding dat het testen op en communiceren van genetische risico's op roken-gerelateerde ziekten niet leidt tot meer stoppen met roken, impliceert dat de verwachtingen van dit type public health genomics toepassingen bij leefstijlverandering beperkt zijn. Andere studies naar de impact van testen op en communiceren van genetische risico's op de leefstijl van mensen bevestigen dit beeld. Zo was een gecombineerde leefstijlinterventie ter preventie van diabetes type 2 niet effectiever als men genetisch getest was en gebleken was dat men een verhoogd risico liep (Grant et al., 2012). Ook bleek dat familieleden van Crohn-patiënten niet vaker stoppen met roken na genetisch onderzoek. Terwijl rokende familieleden van Crohn-patiënten een kans van 4 procent hebben om zelf Crohn te ontwikkelen en dit risico gehalveerd kan worden door te stoppen

met roken (Hollands et al., 2012). Een recente Cochrane-review concludeerde dan ook dat '*Claims that receiving DNA-based test results motivates people to change their behaviour are not supported by evidence*' (Marteau, 2010). Dit geldt overigens ook voor averechtse effecten. Er zijn de afgelopen jaren verschillende reviews met in totaal tientallen studies verschenen waaruit blijkt dat testen op en communiceren van genetische risico's bij verschillende aandoeningen niet leidt tot gedragsverandering (Marteau, 2010; Bloss, 2011; Vernarelli, 2012; McBride, 2012). Dit beeld past bij de inzichten in de gedragswetenschappen dat informatie op zichzelf niet voldoende is voor gedragsverandering, zeker als het om verslaving of gewoontegedrag gaat. Het lijkt aannemelijk dat dit ook voor genetische informatie geldt.

Bij monogene subtypen wel effecten van genetisch risico op gedrag

Bekend is dat informatie over genetische risico's bij monogene subtypen, zoals een erfelijk verhoogd risico op kanker of hart- en vaatziekten, wel effecten heeft op gedrag. Verschillende studies laten bijvoorbeeld zien dat deelname aan screening toeneemt bij mensen die genetisch getest zijn op de aanwezigheid van mutaties die een verhoogd risico op borstkanker of darmkanker geven (McBride et al., 2010). Ook gebruiken bijna alle mensen die met FH gediagnosticeerd zijn statines (al wordt bij lang niet iedereen de beoogde cholesterolverlaging behaald) (Pijlman et al., 2010). De strekking van de voorgaande alinea geldt dus met name bij gezondheidsbevordering en minder bij ziektepreventie (deelname aan screening en therapietrouw bij preventieve medicatie).

5 Beschouwing

5.1 Conclusies

Doel en aanpak van dit signalement over public health genomics

Dit signalement heeft tot doel om ZonMw te informeren over de stand van zaken met betrekking tot public health genomics en om ZonMw hiermee te ondersteunen bij besluitvorming in relatie tot public health genomics. De aanpak bestond uit drie stappen: inventarisatie van de literatuur, consultatie van deskundigen en uitwerking van casestudies.

Weinig huidige toepassingen van genomics in de public health

In dit signalement hebben we public health genomics afgebakend tot toepassingen van genomics-kennis en -technologie in de publieke gezondheidszorg. Uitgaande van deze afbakening, is onze conclusie dat er nog nauwelijks toepassingen van public health genomics zijn in Nederland. FH-cascadescreening en neonatale hieprikscreening zijn de meest genoemde voorbeelden.

Er is een groeiend aantal toepassingen van genomics in de curatieve zorg

Toepassingen van genomics in de curatieve zorg vallen buiten de afbakening van dit signalement. Toch worden in de literatuur en door deskundigen vaak genomics-voorbeelden op het gebied van diagnostiek en behandeling genoemd: tumorfijndiagnostiek, farmacogenomics, *whole exome sequencing*, et cetera. Het aantal toepassingen van genomics in de curatieve zorg neemt snel toe en in de medische literatuur verschijnen steeds meer wetenschappelijke artikelen die veelbelovende resultaten laten zien. In het vakgebied *cancer genomics* worden bijvoorbeeld veel successen geboekt op het gebied van tumorfijndiagnostiek en behandeling op maat. Nederlandse onderzoekers spelen daarbij een belangrijke rol, zoals bijvoorbeeld blijkt uit de publicaties van het Nederlands Kanker Instituut (professor René Bernards) en de recente oprichting van het *Center for Personalised Cancer Treatment* (CPCT, www.cpct.nl)

Ontwikkelingen in de public health genomics gaan langzamer dan verwacht

De ontwikkelingen op het gebied van public health genomics gaan langzamer dan begin deze eeuw werd verwacht. Hiervoor zijn verschillende oorzaken aan te wijzen. De biologische complexiteit blijkt steeds groter en de voorspellende waarde van genetische tests bij multifactoriële ziekten is nog gering. Daarnaast worden maatschappelijke discussie en trage besluitvorming in beleid en politiek als redenen aangevoerd. Verder heeft translationeel onderzoek geen hoge prioriteit en vraagt genomics-onderzoek veel samenwerking, geld en tijd. De onbekendheid met genomics en de nieuwe mogelijkheden die beschikbaar komen spelen hier ook een rol.

Uiteenlopende toekomstverwachtingen over public health genomics

Zowel onder deskundigen als in de literatuur lopen de toekomstverwachtingen over public health genomics uiteen. Over het algemeen zijn de verwachtingen van genomics-toepassingen bij ziektepreventie (met name bij screening) veel positiever dan bij gezondheidsbevordering. Binnen de infectieziektebestrijding gaat genomics een steeds belangrijker rol spelen bij uitbraken van bijvoorbeeld ziekenhuisinfecties.

Veelbelovende ontwikkelingen van public health genomics bij screening

Bij verschillende screenings zijn veelbelovende ontwikkelingen te zien waarbij genomics een rol speelt, of zou kunnen gaan spelen. Dit geldt bijvoorbeeld voor ontwikkelingen en onderzoek op het gebied van risicostratificatie bij kankerscreening. Daarnaast kent niet-invasieve prenatale screening, waarbij DNA van de foetus uit het bloed van de moeder onderzocht wordt, goede testeigenschappen. Nu al wordt dit in sommige landen bij hoogrisico-zwangerschappen toegepast en in de toekomst zal dat waarschijnlijk ook bij 'gewone' zwangerschappen het geval zijn. Genetisch onderzoek in het kader van preconceptionele dragerschapsscreening en neonatale hielpriksscreening biedt perspectieven voor de toekomst. Ten slotte zou cascadescreening, waarbij familieleden van patiënten genetisch onderzoek aangeboden krijgen, systematischer toegepast kunnen worden bij een aantal monogene subtypen. Bij bijvoorbeeld Lynch syndroom (een vorm van erfelijke darmkanker) zijn verschillende strategieën onderzocht die effectief lijken.

Maar nog een lange weg te gaan voor veel genomics-toepassingen bij screening

De genomics-ontwikkelingen binnen de screenings bieden kansen voor preventie, maar er is nog veel onderzoek nodig voordat implementatie eventueel aan de orde zou zijn. Genomics zou het bijvoorbeeld in de toekomst mogelijk kunnen maken dat niet een hele leeftijdsgroep steeds met dezelfde frequentie voor borstkankerscreening uitgenodigd hoeft te worden. Op basis van een risicoprofiel, met onder andere genetische risico-informatie, zou hierin gestratificeerd kunnen worden. Dit zou de screening efficiënter maken. Echter, toepassing van genetische markers ter ondersteuning van risicoschattingen om te kunnen stratificeren heeft tot op heden beperkte toegevoegde waarde. Onderzoek naar risicostratificatie mede op basis van het individuele genetische profiel is nog in vroege translatiefasen. Dit geldt ook voor de andere ontwikkelingen waarbij sommige zich wel al in verdere fasen van translationeel onderzoek bevinden (bijvoorbeeld niet-invasieve prenatale screening).

Bescheiden verwachtingen van public health genomics bij leefstijlverandering

Van de bijdrage van genomics bij leefstijlverandering moeten we, zeker op de korte en middellange termijn, niet te hoge verwachtingen hebben. Veel onderzoek laat zien dat genetische risico-informatie niet tot nauwelijks bijdraagt aan gedragsverandering, bijvoorbeeld stoppen met roken, meer gaan bewegen, et cetera. Veel deskundigen achten voor preventie van veelvoorkomende chronische ziekten (diabetes, kanker, hart- en vaatziekten, et cetera) andere risicofactoren vooralsnog belangrijker. Ook het inzetten van familiegeschiedenis als preventie-instrument heeft beperkte evidence voor effectiviteit. Dit geldt met name voor leefstijlverandering ter preventie van chronische ziekten. Positieve ontwikkelingen zien we bij de ondersteuning van therapietrouw bij medicatie (bij FH-dragers), en screeningsdeelname bij verhoogd risico (bij BRCA1/2-dragers). Genetische risico-informatie draagt bij deze voorbeelden bij aan betere therapietrouw en meer screeningsdeelname.

Invloed van public health genomics op de volksgezondheid lastig te voorspellen

Het is niet goed te voorzien welke invloed public health genomics op de volksgezondheid zal hebben en op welke termijn dat zal zijn. In de curatieve gezondheidszorg zijn huidige ontwikkelingen waarbij genomics het mogelijk maakt om de diagnostiek te verbeteren en therapie op de persoon af te stemmen, beter door te trekken naar de toekomst. Hier komen steeds meer concrete toepassingen, waardoor de verwachting dat de geneeskunde meer en meer op het genetisch profiel van de patiënt en zijn of haar ziekte afgestemd zal worden, gerechtvaardigd is. Dit zal de zorg effectiever en efficiënter maken. Toepassingen in de publieke gezondheidszorg zijn er echter nog nauwelijks en er is geen consensus onder deskundigen over de verwachtingen voor de toekomst. De wetenschappelijke literatuur geeft weinig aanleiding om hier optimistisch

over te zijn. In de verdere toekomst gaat dit beeld wellicht kantelen zodat *personalized prevention* realiteit wordt. Hiervoor is echter nog veel fundamenteel én translationeel onderzoek nodig.

5.2 Aanbevelingen

Afbakening

Gezien de brede internationale consensus over de zogenoemde Bellagio-definitie verdient het de aanbeveling om daar als ZonMw bij aan te sluiten. Een knelpunt is echter dat deze definitie ruimer is dan de afbakening van preventie die ZonMw hanteert. Enerzijds zou men ervoor kunnen kiezen om public health genomics zodanig af te bakenen dat het binnen de preventiedefinitie van ZonMw past. Anderzijds zou men de breedte van de Bellagio-definitie kunnen vasthouden en daarmee public health genomics als programmaoverstijgend thema positioneren. In het kader van dit signalement, ten behoeve van de preventieprogramma's, hebben we voor het eerste gekozen, maar het laatste is een optie die het exploreren waard is. Zeker ook gezien het feit dat juist ook op dit gebied de scheidslijn tussen preventie en curatie niet altijd helder te trekken is. Genomics beweegt de zorg richting *P4 medicine*, waarbij preventie een belangrijk aspect is.

Aanbevelingen sluiten aan bij de CDC-prioriteiten voor public health genomics

De CDC-prioriteiten voor public health genomics, die eind 2011 werden gepubliceerd, vallen uiteen in zes belangrijke thema's: opleiding, onderzoek, vertrouwen, beleidsontwikkeling, toepassingen, infrastructuur en capaciteit. Deze thema's sluiten goed aan bij de onderwerpen die in dit signalement aan de orde kwamen, waarbij de nadruk lag op het thema onderzoek. In de hiernavolgende alinea's gaan we nader in op de aanbevelingen voor fundamenteel en translationeel onderzoek. Maar eerst formuleren we voor twee van de overige thema's nog een aanbeveling voor Nederland:

- Opleiding: er is een betere integratie van genomics in het voortgezet onderwijs en de medische opleidingen nodig.
- Vertrouwen: het is van belang dat informatie over validiteit en utiliteit van genomics-testen beschikbaar en toegankelijk is.

Fundamenteel onderzoek: nieuwe genomics-kennis en- technologie ontwikkelen

De kennis over het genoom neemt weliswaar snel toe, maar er zijn ook nog veel fundamentele vragen. Fundamenteel onderzoek op het gebied van public health genomics is daarom aanbevolen. Het gaat dan bijvoorbeeld over het opbouwen van genoomcatalogi om de structuur van het genoom beter in kaart te brengen en om genomen onderling te kunnen vergelijken. Tevens is meer kennis van de biologie van het genoom nodig om tot zinvolle interpretaties te kunnen komen. Dit geldt in het bijzonder voor kennis over de regulatie van gen-expressie en de daarbij betrokken *pathways* en gen-omgevingsinteracties. Bij gen-omgevingsinteracties wordt een belangrijke rol toegedacht aan epigenetische veranderingen, zoals het methyleren van DNA, waardoor de expressie van bepaalde genen kan wijzigen. Deze epigenetische veranderingen zijn weer geassocieerd met verschillende multifactoriële aandoeningen. Omgeving en gedrag kunnen bepaalde epigenetische veranderingen veroorzaken en markers voor epigenetische veranderingen zouden wellicht kunnen dienen als biologische uitkomstmaten voor gedragsinterventies. Er is nog veel fundamenteel onderzoek nodig om deze processen in kaart te brengen en te leren begrijpen.

Translationeel onderzoek: nieuwe kennis in nuttige toepassingen vertalen

Dankzij fundamenteel genomics-onderzoek komen we steeds meer te weten over het menselijk genoom, de relatie met ziekte en gezondheid, en de interactie tussen het genoom en de omgeving. Dat biedt vele mogelijkheden voor preventie, vroegopsporing en behandeling, maar veel van die genomics-

kennis heeft de praktijk nog niet bereikt. De discrepantie tussen enerzijds de snel groeiende kennis over het genoom en de steeds toenemende technische mogelijkheden en anderzijds de toepassingen in de praktijk waarvoor validiteit en utiliteit zijn aangetoond en die dus van bewezen meerwaarde zijn voor de volksgezondheid, wordt het translatiegat genoemd. Dit translatiegat is groot en neemt toe. Translationeel onderzoek is daarom nodig om de vertaalslag te maken van veelbelovende fundamenteel wetenschappelijke resultaten naar verantwoorde implementatie van public health genomis toepassingen in de praktijk. Het verdient aanbeveling om dit type onderzoek te stimuleren. In Bijlage 3 staat een selectie van onderwerpen en ideeën voor onderzoek op het gebied van public health genomics die door Nederlandse deskundigen werden aangegeven in de internetdiscussie. Het gaat hier met name om translationeel onderzoek.

Genomics en het ZonMw-Programma Translationeel Onderzoek

Het ZonMw-Programma Translationeel Onderzoek (PTO) heeft het versnellen van de overgang van preklinisch naar klinisch onderzoek over de volle breedte van de gezondheidszorg en preventie tot doel. Overwogen zou kunnen worden om in het PTO public health genomics tot prioriteit te benoemen of zelfs een Programma Translationeel Public health genomics onderzoek (PTP) te starten. Er zijn ook raakvlakken met de genomics-gerelateerde activiteiten in het kader van de topsector *life sciences and health* (www.top-sectoren.nl/lifesciences), en het CTMM (zie Bijlage 2), waarbinnen translatie ook een belangrijke component is. Het tempo van het translatieproces en de flexibiliteit in de onderzoeksmethoden zijn hierbij punten van aandacht.

Screening prioriteit voor translationeel public health genomics onderzoek

Uit dit signalement blijkt dat screening een belangrijke prioriteit voor translationeel public health genomics onderzoek zou moeten zijn. Nieuwe biomarkers die worden ontdekt en nieuwe genetische testen die worden ontwikkeld, bieden potentie voor verbeteringen van de huidige bevolkingsonderzoeken in Nederland. Er zijn op dit gebied veelbelovende ontwikkelingen en hoge verwachtingen, maar translationeel onderzoek naar de validiteit en utiliteit van deze mogelijkheden is nodig voordat eventuele implementatie aan de orde is.

Bestaande preventieprogramma's innoveren op basis van genomics

In 2007 werd de VWS-nota 'Gezond zijn, gezond blijven' gepubliceerd (VWS, 2007). Een belangrijke beleidslijn in die kabinetsvisie op preventie en gezondheid is 'koesteren en innoveren'. Er komen door genomics-onderzoek op langere of kortere termijn nieuwe mogelijkheden om preventie effectiever en efficiënter te maken. Deze ontwikkelingen maken innovaties binnen bestaande programma's wellicht mogelijk. In lijn met de preventievisie van VWS verdient het aanbeveling om bestaande programma's en interventies in de publieke gezondheidszorg te blijven innoveren op basis van ontwikkelingen in het genomics-onderzoek. Middels pilotonderzoeken binnen de programma's kunnen nieuwe genomics-toepassingen onderzocht worden op validiteit en utiliteit.

Ethische, juridische en maatschappelijke aspecten van public health genomics

Onderzoek naar de ethische, juridische en maatschappelijke aspecten van public health genomics is van belang. Verschillende organisaties en deskundigen wijzen hierop. De technologische ontwikkelingen zullen in toenemende mate ethische dilemma's met zich meebrengen en bestaande normatieve kaders onder druk zetten, zo blijkt uit de rapporten van de Gezondheidsraad hierover. Dat geldt bijvoorbeeld voor het screenen op onbehandelbare aandoeningen, het verkrijgen van genetische kennis zonder handelingsopties, de omgang met niet-gezochte nevenbevindingen en de toenemende medicalisering van risico's en gedrag. Ook

in de toekomst blijven maatschappelijk debat en reflectie hierop van groot belang.

Goed geïnformeerde keuze

Een specifiek aandachtsgebied hierbij is *informed choice*. Hierbij gaat het erom dat mensen de mogelijkheid krijgen een goed geïnformeerde keuze te maken over het al dan niet deelnemen aan een preventieaanbod. Bij het informeren over en aanbieden van genomics-testen, bijvoorbeeld in het kader van prenatale of neonatale screening, geldt steeds het principe van *informed choice*.

Onderzoek hoe mensen ondersteund kunnen worden in het maken van goed geïnformeerde beslissingen is bij public health genomics toepassingen van groot belang. In opdracht van ZonMw wordt onder leiding van professor Timmermans een kennissynthese en kennisagenda over goed geïnformeerde keuzen opgesteld.

Implementatie van public health genomics: tussen Scylla en Charybdis

Ook bij public health genomics is de uitdaging om de balans tussen twee uitersten te vinden, namelijk *premature translation* (implementatie van public health genomics toepassingen voordat effectiviteit en nut helder is) aan de ene kant, en *lost in translation* (barrières voorkomen implementatie van effectieve public health genomics toepassingen) aan de andere kant. *Premature translation* doet zich onder andere voor bij direct-to-consumer genoomanalyse, waarvan het nut niet aangetoond is. *Lost in translation* betekent dat veelbelovende interventies te langzaam of helemaal niet door het translatieproces komen en uiteindelijke implementatie dus vertraagt of achterwege blijft. Ook dit dreigt zich voor te doen in Nederland. Het is van belang om tussen Scylla en Charybdis door te laveren. Waarbij de uitdaging door Cornel en collega's werd omschreven als '*the challenge of implementing genetic tests with clinical utility while avoiding unsound applications*'.

Literatuur

Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M., Handsaker R.E., et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*, 2012;491:56-65.

ACOG_Committee_on_Genetics. Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy. 2012.

Ahlquist D.A., Taylor W.R., Mahoney D.W., Zou H., Domanico M., Thibodeau S.N., et al. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2012;10:272-7 e1.

Becker F., van El C.G., Ibarreta D., Zika E., Hogarth S., Borry P., et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet*, 2011;19 Suppl 1:S6-44.

Bellcross C.A., Bedrosian S.R., Daniels E., Duquette D., Hampel H., Jasperson K., et al. Implementing screening for Lynch syndrome among patients with newly diagnosed colorectal cancer: summary of a public health/clinical collaborative meeting. *Genet Med*, 2012;14:152-62.

Benn P., Borrell A., Chiu R., Cuckle H., Dugoff L., Faas B., et al. Aneuploidy screening: a position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. 2012.

Berg J.S., Khoury M.J., Evans J.P.. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med*, 2011;13:499-504.

Bernards R. It's diagnostics, stupid. *Cell*, 2010;141:13-7.

Bernards R. A missing link in genotype-directed cancer therapy. *Cell*, 2012;151:465-8.

Bianchi D.W. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med*, 2012a;18:1041-51.

Bianchi D.W. Prenatal diagnostics: Fetal genes in mother's blood. *Nature*, 2012b;487:304-5.

Biesecker L.G. Opportunities and challenges for the integration of massively parallel genomic sequencing into clinical practice: lessons from the ClinSeq project. *Genet Med*, 2012;14:393-8.

Bloss C.S., Schork N.J., Topol E.J. Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. *N Engl J Med*, 2011;364:524-34.

Bochud M., Malats N. Public health genomics and the challenges for epidemiology. *Eur J Public Health*, 2011;21:5-6.

Bovendeur I. Wat is publieke gezondheidszorg? Nationaal Kompas Volksgezondheid 2009 [cited 2012 1-8-2012]; Available from: www.nationaalkompas.nl/zorg/publieke-gezondheidszorg/wat-is-publieke-gezondheidszorg/

Bowen M.S., Kolor K., Dotson W.D., Ned R.M., Khoury M.J. Public Health Action in Genomics Is Now Needed beyond Newborn Screening. *Public Health Genomics*, 2012;15:327-34.

Brand A. Public Health Genomics and Personalized Healthcare: a pipeline from cell to society. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 2012;27:121-3.

Brand A., Lal J.A. European Best Practice Guidelines for Quality Assurance, Provision and Use of Genome-based Information and Technologies: the 2012 Declaration of Rome. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 2012;27(3):177-82.

Bryan A.D., Hutchison K.E. The role of genomics in health behavior change: challenges and opportunities. *Public Health Genomics*, 2012;15:139-45.

Burke W., Burton H., Hall A.E., Karmali M., Khoury M.J., Knoppers B., et al. Extending the reach of public health genomics: what should be the agenda for public health in an era of genome-based and 'personalized' medicine? *Genet Med*, 2010;12:785-91.

Burke W., Khoury M.J., Zimmern R. Report of an expert workshop held at the Rockefeller Foundation Study and Conference Centre Bellagio, Italy, 14-20 April 2005. Bellagio, 2005.

Carninci P. Molecular biology: The long and short of RNAs. *Nature*, 2009;457:974-5.

Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet*, 2009;10:295-304.

Chen R., Mias George I., Li-Pook-Than J., Jiang L., Lam Hugo Y.K., Chen R., et al. Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes. *Cell*, 2012;148:1293-307.

Claassen L., Henneman L., Janssens A.C., Wijdenes-Pijl M., Qureshi N., Walter F.M., et al. Using family history information to promote healthy lifestyles and prevent diseases; a discussion of the evidence. *BMC public health*, 2010;10:248.

Collins F.S. Reengineering translational science: the time is right. *Sci Transl Med*, 2011;3:90.

Cornel M.C., Detmar S.B., Janssens A.C. De gevolgen van humane genetica en genomics voor het zorgstelsel. 2009.

Cornel M.C., van El C.G., Borry P. The challenge of implementing genetic tests with clinical utility while avoiding unsound applications. *J Community Genet*, 2012.

CPHCG & GA. Priorities for public health genomics 2012-2017 Center for Public Health and Community Genomics. Genetic Alliance, 2011.

Didelot X., Bowden R., Wilson D.J., Peto T.E., Crook D.W. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nat Rev Genet*, 2012;13:601-12.

Duchatteau D.C., Vink M.D.H. Medisch-technologische ontwikkelingen zorg 20/20, achtergrondstudie: Raad voor de Volksgezondheid (RVZ), 2011.

EGAPP. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med*, 2009;11:35-41.

Engel C., Loeffler M., Steinke V., Rahner N., Holinski-Feder E., Dietmaier W., et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*, 2012;30:4409-15.

EUROCAT. Update: Actuele cijfers aangeboren aandoeningen 1981-2010. 2011 [cited 1-9-2012]; Available from: www.rug.nl/umcg/faculteit/disciplinegroepen/MedischeGenetica/Eurocat/professionals/tabellen

Fan H.C., Gu W., Wang J., Blumenfeld Y.J., El-Sayed Y.Y., Quake S.R. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature*, 2012;487:320-4.

Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005.

Gezondheidsraad, RVZ. Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid, 2010.

Gezondheidsraad, RVZ. Toekomstverkenning Ethiek en Gezondheid. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid, 2012.

Gold A.B., Wileyto E.P., Lori A., Conti D., Cubells J.F., Lerman C. Pharmacogenetic association of the galanin receptor (GALR1) SNP rs2717162 with smoking cessation. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2012;37:1683-8.

Grant R.W., O'Brien K.E., Waxler J.L., Vassy J.L., Delahanty L.M., Bissett L.G., et al. Personalized Genetic Risk Counseling to Motivate Diabetes Prevention: A randomized trial. *Diabetes care*, 2012.

Green E.D., Guyer M.S., Manolio T.A., Peterson J.L. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*, 2011;470:204-13.

Haber D.A., Gray N.S., Baselga J. The evolving war on cancer. *Cell*, 2011;145:19-24.

Henneman L., Langendam M.W., ten Kate L.P. Community Genetics and Its Evaluation: A European Science Foundation Workshop. *Community Genet.* 2001 Jul;4:56-9.

Hollands G.J., Whitwell S.C., Parker R.A., Prescott N.J., Forbes A., Sanderson J., et al. Effect of communicating DNA based risk assessments for Crohn's disease on smoking cessation: randomised controlled trial. *BMJ*, 2012;345:e4708.

Hood L., Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *New biotechnology*, 2012;29:613-24.

Hood L., Friend S.H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011;8:184-7.

Hoogerbrugge N., Hermens R.P., Nagengast F.M., Overbeek L.I., van Krieken H.J., Ligtenberg M.J. Erfelijke darmkanker opsporen door tumoronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012;156:A4982.

Janssens A.C., van Duijn C.M. An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing. *Investig Genet*, 2010;1:10.

Jirtle R.L., Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*, 2007;8:253-62.

Johnston J.J., Rubinstein W.S., Facio F.M., Ng D., Singh L.N., Teer J.K., et al. Secondary variants in individuals undergoing exome sequencing: screening of 572 individuals identifies high-penetrance mutations in cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet*, 2012;91:97-108.

Kastrinos F., Steyerberg E.W., Balmana J., Mercado R., Gallinger S., Haile R., et al. Comparison of the clinical prediction model PREMM1,2,6 and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Gut*, 2013;62:272-9.

Khoury M.J. Dealing with the evidence dilemma in genomics and personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*, 2010;87:635-8.

Khoury M.J., Bowen M.S., Burke W., Coates R.J., Dowling N.F., Evans J.P., et al. Current Priorities for Public Health Practice in Addressing the Role of Human Genomics in Improving Population Health. *American Journal of Preventive Medicine*, 2011a;40:486-93.

Khoury M.J., Clauser S.B., Freedman A.N., Gillanders E.M., Glasgow R.E., Klein W.M., et al. Population sciences, translational research, and the opportunities and challenges for genomics to reduce the burden of cancer in the 21st century. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011b;20:2105-14.

Khoury M.J., Coates R.J., Fennell M.L., Glasgow R.E., Scheuner M.T., Schully S.D., et al. Multilevel research and the challenges of implementing genomic medicine. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2012a;2012:112-20.

Khoury M.J., Gwinn M., Bowen M.S., Dotson W.D. Beyond base pairs to bedside: a population perspective on how genomics can improve health. *Am J Public Health*, 2012b;102:34-7.

Khoury M.J., Gwinn M., Yoon P.W., Dowling N., Moore C.A., Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med*, 2007;9:665-74.

Knoppers B.M., Brand A.M. From Community Genetics to Public Health Genomics; What's in a Name? *Public Health Genomics*, 2009;12:1-3.

Koser C.U., Holden M.T., Ellington M.J., Cartwright E.J., Brown N.M., Ogilvy-Stuart A.L., et al. Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *N Engl J Med*, 2012;366:2267-75.

Ladabaum U., Ferrandez A., Lanás A. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in high-risk Spanish patients: use of a validated model to inform public policy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010;19:2765-76.

Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001;409:860-921.

Lee A.M., Jepson C., Shields P.G., Benowitz N., Lerman C., Tyndale R.F. CYP2B6 genotype does not alter nicotine metabolism, plasma levels, or abstinence with nicotine replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007;16:1312-4.

Loman N.J., Constantinidou C., Chan J.Z., Halachev M., Sergeant M., Penn C.W., et al. High-throughput bacterial genome sequencing: an embarrassment of choice, a world of opportunity. *Nature reviews. Microbiology*, 2012;10:599-606.

Lynch H.T., de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2003;348:919-32.

Marteau T.M., French D.P., Griffin S.J., Prevost A.T., Sutton S., Watkinson C., et al. Effects of communicating DNA-based disease risk estimates on risk-reducing behaviours. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010:CD007275.

McBride C.M., Bryan A.D., Bray M.S., Swan G.E., Green E.D. Health behavior change: can genomics improve behavioral adherence? *Am J Public Health*, 2012;102:401-5.

McBride C.M., Koehly L.M., Sanderson S.C., Kaphingst K.A. The behavioral response to personalized genetic information: will genetic risk profiles motivate individuals and families to choose more healthful behaviors? *Annu Rev Public Health*, 2010;31:89-103.

McClellan J., King M.C. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell*, 2010;141:210-7.

Meijer S., Hamberg-van Reenen H.H. Wat is preventie? *Nationaal Kompas Volksgezondheid 2011* [cited 1-8-2012]; Available from: www.nationaalkompas.nl/preventie/wat-is-preventie/

Melotte V., Lentjes M.H., van den Bosch S.M., Hellebrekers D.M., de Hoon J.P., Wouters K.A., et al. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009;101:916-27.

Mohangoo A.D., van Gameren H.B.M., Schönbeck Y., Buitendijk S.E., van der Pal-de Bruin K.M. *Aangeboren afwijkingen in Nederland 1997-2009: Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties*. Leiden: TNO, 2011.

Moreira L., Balaguer F., Lindor N., de la Chapelle A., Hampel H., Aaltonen L.A., et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*, 2012;308:1555-65.

Mvundura M., Grosse S.D., Hampel H., Palomaki G.E. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med*, 2010;12:93-104.

NCHPEG, NSGC. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) Factsheet. 2012 [cited 1-11-2012]; Available from: www.nchpeg.org/index.php?option=com_content&view=article&id=384&Itemid=255

Nicolaidis K.H., Syngelaki A., Ashoor G., Birdir C., Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2012;207:374 e1-6.

Nielsen M. *Clinical and molecular aspects of MUTYH- and APC-associated polyposis (thesis)*. Leiden: LUMC, 2011.

PHGFoundation. Public health in an era of genome-based and personalised medicine: phg foundation, 2010.

Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N., Imholz B.P., Liem A.H., Kastelein J.J., et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*, 2010;209:189-94.

PMC. The case for personalized medicine: Personalized Medicine Coalition, 2011.

Polder J., Hoogenveen R., Luijben G., van den Berg M., Boshuizen H., Slobbe L. Zorgkosten van ongezond gedrag en preventie. In: Schut FT, Varkevisser M., editors. Een economisch gezonde gezondheidszorg KVS Preadviezen 2012. Amsterdam: Koninklijke Vereniging voor de Staathuishoudkunde 2012.

Quaak M., van Schayck C.P., Postma D.S., Wagena E.J., van Schooten F.J. Genetic variants in the serotonin transporter influence the efficacy of bupropion and nortriptyline in smoking cessation. *Addiction*, 2012;107:178-87.

Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B., Eisinger F., Hutter P., Olschwang S. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) – update 2012. *Eur J Hum Genet*, 2012.

RIVM. Draaiboek Prenatale Screening Downsyndroom en Structureel Echoscopisch Onderzoek. Bilthoven: RIVM, 2011.

Rohde H., Qin J., Cui Y., Li D., Loman N.J., Hentschke M., et al. Open-source genomic analysis of Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4. *N Engl J Med*, 2011;365:718-24.

Schielen PCJI. Quality control parameters of Dutch Down's syndrome screening laboratories 2010. RIVM-rapport nr. 230083003. Bilthoven: RIVM, 2012.

Schielen P.C.J.I., Koster M.P.H., Elvers L.H., Loeber L.H. Downsyndroom-kansbepaling met de eerstetrimestercombinatietest 2006-2008. RIVM-rapport nr. 230083001. Bilthoven: RIVM, 2010.

Schully S.D., Benedicto C.B., Khoury M.J. How can we stimulate translational research in cancer genomics beyond bench to bedside? *Genet Med*, 2012;14:169-70.

Schulte in den Baumen T. Genome-based knowledge and public health: the vision of tomorrow and the challenge of today. *The European Journal of Public Health*, 2011;21:4-5.

Smerecnik C., Grispen J.E., Quaak M. Effectiveness of testing for genetic susceptibility to smoking-related diseases on smoking cessation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Tobacco control*, 2012;21:347-54.

Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F., Group NCSP, Henderson D.K., et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med*, 2012;4:148ra16.

Stewart A., Brice P., Burton H., Pharoah P., Sanderson S., Zimmern R. Genetics, health care and public policy. An introduction to public health genetics. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

Susman M.R., Amor D.J., Muggli E., Jaques A.M., Halliday J. Using population-based data to predict the impact of introducing noninvasive prenatal diagnosis for Down syndrome. *Genet Med*, 2010;12:298-303.

SWAB. NETHMAP 2012; Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. 2012.

Ten Kate L.P., Al-Gazali L., Anand S., Bittles A., Cassiman J.J., Christianson A., et al. Community genetics. Its definition 2010. *J Community Genet.* 2010;1:19-22.

Valdez R., Yoon P.W., Qureshi N., Green R.F., Khoury M.J. Family History in Public Health Practice: A Genomic Tool for Disease Prevention and Health Promotion*. *Annual Review of Public Health,* 2010;31:69-87.

Van Benthem B.J.B., van der Kooi T.I.I., Hopmans T.E.M., Wille J.C. Trend in de prevalentie van ziekenhuisinfecties in Nederland 2007-2009. *Infectieziekten Bulletin (Dutch),* 2010;21.

Van den Berg M., Schoemaker C.G. Effecten van preventie. Deelrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010. Van gezond naar beter. RIVM-rapport nr. 270061007. Bilthoven: RIVM, 2010.

Van den Berg M., Timmermans D.R., Kleinveld J.H., Garcia E., van Vugt J.M., Van der Wal G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenatal diagnosis,* 2005;25:84-90.

Van Gelder B.M., Poos M.J.J.C., Zantinge E.M. Wat zijn de mogelijke gezondheidsgevolgen van roken? Nationaal Kompas Volksgezondheid 2011 [cited 1-10-2012]; Available from: www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/leefstijl/roken/wat-zijn-de-mogelijke-gezondheidsgevolgen-van-roken/

Van Kranen H.J. Genetische factoren uitgelegd Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid 2010. [cited 2012; Available from: www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/genetische-factoren/genetische-factoren-uitgelegd/

Van Lier M.G., Leenen C.H., Wagner A., Ramsoekh D., Dubbink H.J., Van den Ouweland A.M., et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients ≤ 70 years to detect underlying Lynch syndrome. *The Journal of Pathology,* 2012;226:764-74.

Van Rijswoud E., Stermerding D., Swierstra T. Genetica, genomics en gezondheidszorg; een toekomstverkenning: Center for Society and Genomics, 2008.

Veltman J.A., Brunner H.G. De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet,* 2012;13:565-75.

Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G., et al. The sequence of the human genome. *Science,* 2001;291:1304-51.

Vernarelli J.A. Impact of genetic risk assessment on nutrition-related lifestyle behaviours. *Proc Nutr Soc,* 2012:1-7.

Verweij E.J., Van den Oever J.M., De Boer M.A., Boon E.M., Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal diagnosis and therapy,* 2012;31:81-6.

VWS. Gezond zijn, gezond blijven. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2007.

VWS. Gezondheid dichtbij. Landelijke nota gezondheidsbeleid. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2011.

Waelput A.J.M., Weijerman M.E. Wat is het Downsyndroom en wat zijn de gevolgen?. Nationaal Kompas Volksgezondheid 2010 [cited 1-9-2012]; Available from: www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/aangeboren-afwijkingen/downsyndroom/wat-is-het-downsyndroom/

Walker M.J., Beatson S.A. Epidemiology. Outsmarting outbreaks. Science, 2012;338:1161-2.

Winslow C.E.A. The Untilled Fields of Public Health. Science, 1920;51.

ZonMw. Vierde programma Preventie 2010-2014. Den Haag: ZonMw, 2009.

Bijlage 1

Commissies en referenten

Begeleidingscommissie ZonMw

Margreet Bloemers (ZonMw)
Danielle Timmermans (Vumc)
Annemarieke Rendering (VWS)

Begeleidingscommissie RIVM

Riny Jansen
Gerard Loeber
Peter Schielen
Barbara Hoebee
Jeanne van Loon

Referenten

Guus Luijben (RIVM)
Heleen Hamberg (RIVM)
Brigitte Faas (UMCN)
Elles Boon (LUMC)
Marieke Quaak (UniMaas)
Frederik-Jan van Schooten (UniMaas)
Monique van Wieren (RIVM)
Arjan Lock (RIVM)
Jaap van Delden (RIVM)
Jantine Wierenga (RIVM)
Juil Wijnen (LUMC)
Han de Neeling (RIVM)
Cecile Janssens (Emory University)
Martina Cornel (VUMC)
Angela Brand (UniMaas)
Lidewij Henneman (VUMC)
Servaas Morre (UniMaas)

Bijlage 2

Translatieel onderzoek

Translatie van ontdekking naar praktijk kent vier fasen

Het proces van translatie van een ontdekking naar de praktijk wordt ingedeeld in vier fasen (Khoury et al., 2007; Cornel, 2009) (zie Tabel 3). In fase T1 start het translatieproces met het uitproberen van een mogelijke toepassing op individuen (*from bench to bedside*). Dit vindt plaats middels casestudie en klinisch onderzoek op beperkte schaal. T2 gaat een stap verder en breidt de toepassing uit naar grotere groepen individuen. In deze fase wordt de toepassing gevalideerd middels klinische trials en observationeel onderzoek. Als onderzoek in T1 en T2 positieve resultaten laten zien, komt in T3 daadwerkelijke toepassing in de praktijk in beeld. Onderzoek richt zich dan op disseminatie en implementatie. In T4 wordt de nieuw geïmplementeerde toepassing geëvalueerd op de impact op de volksgezondheid (effecten, kosteneffectiviteit) en worden de uitkomsten gemonitord. Fundamenteel onderzoek, het doen van ontdekkingen, wordt in dit model soms als T0-onderzoek aangegeven (Khoury et al., 2011b).

Tabel 3 Translatiefasen en onderzoekstypen (naar (Khoury, 2007; Khoury, 2010; Schully et al., 2012)

Translatiefase	Omschrijving	Onderzoek
T0	Ontdekking	Fundamenteel onderzoek
T1	Van ontdekking naar toepassing	Testeigenschappen
T2	Van toepassing naar richtlijn	Effectonderzoek
T3	Van richtlijn naar praktijk	Implementatieonderzoek
T4	Van praktijk naar volksgezondheid	(Kosten)effectiviteit

Genomics-onderzoek bevindt zich voornamelijk in vroege translatiefasen

Het proces van wetenschappelijke ontdekking naar daadwerkelijke toepassing duurt vaak zo'n vijftien jaar (Khoury, 2007; Collins, 2011). Slechts een fractie van de nieuwe ontdekkingen doorloopt alle translatiefasen succesvol en leidt uiteindelijk tot zo'n toepassing. Op dit moment bevindt het genomics-onderzoek zich voornamelijk in translatiefase T0 en T1. De overgrote meerderheid van de genomics-publicaties betreft fundamenteel onderzoek (T0) (Cornel, 2009). Voor kankergenomics wordt bijvoorbeeld geschat dat minder dan 1 procent van al het gepubliceerde onderzoek op dit gebied zich in translatiefase T2 of hoger (*post-bedside*) bevindt (Khoury et al., 2011a). Vanaf T2 gaat het om de klinische validiteit en het nut in de praktijk (*clinical utility*). Dit translatiebeeld (veel fundamenteel onderzoek, weinig effectonderzoek) geldt ook voor public health genomics. Er zijn globaal twee *research gaps*. De eerste betreft het vertalen van nieuwe inzichten in ziektemechanismen naar het ontwikkelen van nieuwe mogelijkheden voor preventie, diagnostiek en therapie. Hier gaat het om de stap van T0 naar T1. De tweede *research gap* betreft het vertalen van de resultaten van effectonderzoek naar toepassing in de praktijk. Hier gaat het om de stap van T1 naar T2 tot en met T4 (Khoury, 2012b; Green, 2011). Deze tweede *evidence gap* tussen nieuwe genomics-kennis en -toepassingsmogelijkheden enerzijds en implementatie, disseminatie en praktijkeffecten anderzijds lijkt alleen maar te groeien de afgelopen jaren (Khoury et al., 2012b; Khoury et al., 2011b).

Nieuw Amerikaans instituut voor translationeel onderzoek

In de Verenigde Staten is eind 2011 een nieuw translatie-instituut opgericht bij het National Institutes of Health (NIH). Dit National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) heeft tot doel het translatieproces van

ontdekking tot toepassing te versnellen. Over de noodzaak hiertoe schreef Francis Collins, directeur van het NIH, dat *'the triple frustration of long timelines, steep costs, and high failure rates bedevil the translational pathway'* (Collins, 2011). NCATS wil een katalysator zijn van innovaties in de ontwikkeling, evaluatie en implementatie van diagnostiek en behandeling, door middel van het tot stand brengen van precompetitieve publiekprivate samenwerking. Het NCATS focust daarbij op de moleculaire basis van ziekten en genomics speelt een belangrijke rol in het NCATS-onderzoek. Het budget was in 2012 bijna 600 miljoen dollar (www.ncats.nih.gov).

Nederland heeft Center for Translational Molecular Medicine

In Nederland is het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) actief op het gebied van translationeel genomics-onderzoek (www.ctmm.nl). Het is een publiek-privaat samenwerkingsverband waarin bedrijven en academische instellingen samenwerken, met steun van de overheid. Het CTMM richt zich op de volgende ziektegebieden: kanker, hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve ziekten, infectieziekten en auto-immuunziekten. Voor deze ziektegebieden wil het CTMM een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de kwaliteit van leven door een vroegtijdige diagnose en een op het individu afgestemde behandeling. Een van de CTMM- projecten is Decode (Decreasing Colorectal Cancer Death). Dit project is er onder andere op gericht nieuwe biomarkers voor vroege opsporing van darmkanker te ontdekken en te valideren in ontlasting- of bloedsamples. Recent heeft men laten zien dat de sensitiviteit van de huidige screeningstest (FIT) aanzienlijk verbetert door de toevoeging van een DNA-methyleringsmarker, zonder dat dit ten koste gaat van de specificiteit (Melotte et al., 2009; Ahlquist, 2012).

Analytische validiteit, klinische validiteit en klinische utiliteit

Internationaal wordt inmiddels ook een ander *framework* om public health genomics toepassingen te categoriseren gehanteerd. Hierin wordt onderscheid gemaakt in drie categorieën op basis van analytische validiteit, klinische validiteit, en klinische utiliteit (zie Tabel 4). Voor categorie 1 toepassingen geldt dat de analytische validiteit, klinische validiteit en klinische utiliteit zijn aangetoond en dat de toepassing aanbevolen wordt, bijvoorbeeld in een richtlijn. Categorie 2 toepassingen hebben bewezen analytische en klinische validiteit, maar de klinische utiliteit is nog niet aangetoond en er zijn nog geen richtlijnen. Toepassingen in categorie 3 hebben nog geen onderbouwing van de analytische validiteit, klinische validiteit en klinische utiliteit, of hebben schadelijke bijeffecten. Public health genomics toepassingen in categorie 1 zouden breed geïmplementeerd moeten worden. Toepassingen in categorie 2 hebben onderzoeksprioriteit en mensen zouden daar wellicht op basis van *informed decision making* voor kunnen kiezen. Van categorie 3 toepassingen wordt het gebruik afgeraden (Khoury, 2011a; Berg et al., 2011; Bowen, 2012).

Tabel 4 Drie categorieën public health genomics toepassingen

Categorie	Omschrijving
1	Validiteit en utiliteit zijn aangetoond, toepassing wordt aanbevolen
2	Validiteit is wel aangetoond, maar utiliteit nog niet
3	Validiteit en utiliteit niet aangetoond of er zijn schadelijke effecten

Driedeling bruikbaar in de praktijk

Deze werkwijze sluit goed aan bij de criteria die de Gezondheidsraad hanteert, bijvoorbeeld bij beoordelingen in het kader van de wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De indeling vertoont veel parallellen met de indeling die de Gezondheidsraad bijvoorbeeld hanteerde bij de uitbreiding van het aantal aandoeningen waarop in de hielprik gescreend werd (Gezondheidsraad, 2005). Voor de Amerikaanse situatie houdt de OPHG een

actuele lijst van public health genomics toepassingen in de drie categorieën bij op www.cdc.gov/genomics/gtesting/tier.htm. De eerdergenoemde cascadescreeningen voor FH en een aantal erfelijke kankers vallen volgens de OPHG in de eerste categorie. Het overgrote deel van de aandoeningen en factoren waarop middels DTC genoomanalyse getest wordt, valt bijvoorbeeld in categorie 3.

Bijlage 3

Selectie van public health genomics onderzoeksvragen

Hieronder volgt een opsomming van een aantal onderwerpen en ideeën voor onderzoek op het gebied van public health genomics. Deze onderwerpen en ideeën zijn genoemd door deskundigen in een online discussieplatform over public health genomics.

Screening

- Dragerschapscreening op recessieve ziekten die bij de geboorte of op jonge leeftijd tot uiting komen (en eventueel naar toepassingsmogelijkheden bij neonatale screening).
- Onderzoek naar de inkadering van dragerschapscreening in de preconceptiezorg.
- Hoe cascadescreening voor andere aandoeningen dan FH effectief kan worden ingezet.
- Nieuwe biomarkers ten behoeve van kankerscreening, bijvoorbeeld de validatie van nieuwe markers voor darmkanker.
- Optimaliseren van sensitiviteit en specificiteit van darmkankerscreening door genomics-biomarkers toe te voegen aan bestaande ontlastingstest voor darmkanker.
- Screening op verhoogd risico op plotse hartdood op jonge leeftijd.

Leefstijl

- Leefstijlinterventie bij groepen met een hoog genetisch risico, bijvoorbeeld op cardiometabole aandoeningen.
- Effectiviteit van leefstijlinterventies bij mensen met een verhoogd genetisch risico, bijvoorbeeld op diabetes (op basis van een positieve familie-anamnese).
- Effectiviteit van risico-informatie en voorlichtingstrategieën op keuzen die mensen maken (leefstijl, reproductief).

Overig

- Genetische epidemiologie om nieuwe markers te ontdekken die risico's op ziekte beter kunnen voorspellen.
- Fundamenteel onderzoek op het gebied van gen-omgevingsinteracties, nutrigenomics en voedingsinterventies.
- Onderzoek dat gericht is op het aantonen van de *clinical utility* van genomics-testen.
- Onderzoek naar nascholing over public health genomics van niet-genetisch specialisten en professionals in de eerste lijn.
- Onderzoek naar het effect van onderwijs over kanker en genetica op uitvoering van genetica in de dagelijkse huisartsenpraktijk.
- Hoe burgers geïnformeerde keuzen maken over public health genomics mogelijkheden en hoe *informed choice* gefaciliteerd kan worden.
- Verbeteren van kennisdeling tussen verschillende praktijken en wederzijds leren tussen wetenschappelijke experts, clinici en patiëntengroepen.
- Onderzoek naar de maatschappelijke veranderingen die public health genomics teweegbrengt, en hoe we daar mee om moeten gaan.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl