



Inventarisatie voorlichtingsbehoeften NGS (Next generation Sequencing)

Een onderzoek in opdracht van ZonMw (programma Personalized
Medicine)
Amersfoort, 2018

Inhoud

1. Inleiding	3
2. Aanpak inventarisatie-onderzoek.....	3
3. Conclusies: actuele en gewenste kennis (ouders van) patiënten.....	4
3.1 Experts over voorlichting aan (ouders van) patiënten	4
3.2 (Ouders van) patiënten over voorlichting.....	6
4. Conclusies: actuele en gewenste kennis publiek	7
4.1 Experts over bestaande kennis publiek.....	7
4.2 Experts over noodzaak kennis publiek.....	8
4.3 Experts over gewenste kennis publiek.....	8
4.4. Publiek over eigen kennisbehoeften	9
5. Algemene conclusies	10

1. Inleiding

Next generation sequencing (NGS) is de koepelterm van technologieën waarmee snel en relatief goedkoop de volledige genetische code van een mens in kaart kan worden gebracht.

Deze methode wordt steeds vaker ingezet met het doel aangeboren aandoeningen en ontwikkelingsachterstanden te diagnosticeren. Vaak gaat het om kinderen met een verstandelijke beperking, aanlegstoornissen (bijvoorbeeld schisis), lichamelijke afwijkingen, afweerstoornissen en/of spieraandoeningen. Onder NGS vallen panelonderzoek, WES en WGS. Als duidelijk is in welke groepen van genen de oorzaak van de aandoening (mutatie) gezocht moet worden, dan wordt een panel-analyse uitgevoerd. Is dit niet duidelijk, dan wordt vaak gebruik gemaakt van een WES (whole exome sequencing). WGS (whole genome sequencing) wordt vooral nog wordt ingezet in research verband. Hierbij wordt het hele genoom bekeken; ook de niet coderende sequenties.

Het inzetten van NGS ten bate van diagnostisch onderzoek neemt snel toe. Dit vraagt om goed geïnformeerde patiënten, die in het medische proces in staat zijn om, in overleg met de medisch professional, bij hen passende beslissingen te nemen. Dit is extra belangrijk omdat de uitslagen niet altijd eenduidig en eenvoudig te interpreteren zijn en omdat er sprake kan zijn van nevenbevindingen: uitslagen waar niet naar gezocht werd maar die mogelijk toch iets zeggen over de (toekomstige) gezondheid van de patiënt.

Van NGS wordt overigens ook gebruik gemaakt buiten de reguliere zorg. Commerciële bureaus bieden genetisch onderzoek aan het algemene publiek zonder zorg-indicatie.

Aangezien we verwachten dat in de toekomst een steeds groter deel van de bevolking te maken krijgt met (keuzes op het gebied van) NGS, is informatie over toepassingen en uitslagen van NGS van groot belang.

Het Erfocentrum en de VSOP hebben in kaart gebracht welke informatiebehoeften er zijn rond NGS. Dit gebeurde binnen het ZonMw programma Personalized Medicine, dat wordt gefinancierd door ZonMw, Zilveren Kruis en KWF Kankerbestrijding.

2. Aanpak inventarisatie-onderzoek

Om inzicht te krijgen in de benodigde voorlichting en de behoeften aan informatie over NGS, hebben het Erfocentrum en de VSOP op een rij gezet wat de ingeschatte en gewenste kennis (actuals en optimal) rond NGS is. Daarvoor deden wij de volgende drie deelonderzoeken:

1. Semigestructureerde interviews met zes experts (vier klinisch genetici, twee onderzoekers). Hiervoor is gekozen om een beeld te krijgen van de (gewenste) inhoud en plaats van de voorlichting over NGS binnen het

reguliere zorgtraject en knelpunten hierin. Ook is hen gevraagd naar visie op benodigde kennis bij publiek, nu en in de toekomst.

2. Semigestructureerde interviews met negen ouders van patiënten die een WES aangeboden hadden gekregen, soms na een eerdere panel-analyse. Er is gekozen voor het interviewen van ouders die dit traject achter de rug hadden, omdat dit de grootste groep is met ervaring met voorlichting en keuzes rond NGS.

Het opleidingsniveau van deze ouders is MBO, HBO en universitair; hun kinderen die WES hebben gehad zijn op dit moment 2 t/m 9 jaar en het onderzoek is in de periode 2013 t/m 2018 verricht in verschillende ziekenhuizen.

3. Poll onder publiek. Wij hebben een enquête voorgelegd aan in totaal 350 respondenten. Publiek is geworven via sociale media (Facebook, Twitter) en via de website www.erfelijkheid.nl. Van de respondenten was 19 % man, 81 % vrouw. De meeste respondenten zijn tussen de 30 en de 60 jaar oud en 63% is hoger opgeleid.

3. Conclusies: actuele en gewenste kennis (ouders van) patiënten

3.1 Experts over voorlichting aan (ouders van) patiënten

Er wordt in de genetica veel samengewerkt met andere poliklinieken. Soms is bij een andere specialist (bijvoorbeeld kinderarts, immunoloog of neuroloog) of bij de klinisch geneticus al een panel-analyse gedaan voordat mensen een WES krijgen aangeboden. Deze patiënten zijn al enigszins voorgelicht.

Het komt ook voor dat patiënten bij hun eerste consult bij de klinische genetica meteen een WES-onderzoek krijgen aangeboden. Binnen het tijdsbestek van één consult worden de klachten besproken, de voorgeschiedenis, er wordt (soms) lichamelijk onderzoek gedaan en ingegaan op de familiegeschiedenis. Maar in ditzelfde consult moet de klinisch geneticus voorlichting geven over erfelijkheid, WES, mogelijke uitslagen, de mogelijkheid dat de geneticus opnieuw contact opneemt als er nieuwe informatie is over de gevonden variant.

Nevenbevindingen ('een antwoord op een vraag die niet gesteld is') komen ook aan bod maar hier zijn verschillende visies op. Twee geïnterviewde artsen gaven aan dat zij nevenbevindingen wat minder uitgebreid aan bod laten komen dan zij voorheen deden: de kans hierop is immers heel klein (1 op de 100) en men wil het niet ingewikkelder maken dan nodig ('Je mag alles weten, maar ik ga je niet lastig vallen met dingen die we niet kunnen duiden').

Vaak bespreken genetici in dit consult ook eventuele gevolgen van een uitslag voor de familie en verzekeringen.

Sommige artsen gebruiken casussen in hun voorlichting; waar hebben andere ouders mee geworsteld? Wat waren de gevolgen voor andere kinderen?

Men is het er in het algemeen over eens dat de focus moet liggen op het waarom van NGS, op wat het wel en niet kan opleveren en op het relativiseren van vaak te hoge verwachtingen. In 70% van de gevallen wordt immers niets gevonden. Als er niets gevonden wordt, wil dat niet zeggen dat er 'niets is'. Het moet duidelijk zijn dat de medici nog heel veel niet weten. Ook als er wel een variant in een gen gevonden is, is niet altijd duidelijk welke klachten deze veroorzaakt en/of is er geen behandeling.

Door meerdere zorgverleners genoemd dat de voorlichting niet te moeilijk en te technisch moet worden gemaakt. Klinisch genetici geven aan dat zij behoefte hebben aan visueel voorlichtingsmateriaal om zaken makkelijker uit te kunnen leggen tijdens het consult. Eén geneticus zou een filmpje tijdens het consult willen laten zien, anderen vinden dit niet passen tijdens een consult.

'Ik bespreek vooral met ouders WAAROM ze iets willen weten. Als je motieven weet, kun je beter terugkoppelen en zelf inschatten wat mensen wel of niet willen weten. Alleen invullen: ik wil het wel/niet weten, is niet genoeg'

Meestal wordt (ouders van) patiënten gevraagd tijdens dit consult ook de toestemmingsformulieren in te vullen en dus direct na de voorlichting een keuze te maken. Er is sprake van een zeer vol consult, met veel nieuwe informatie. Twee van de ondervraagde genetici organiseerden de timing van hun voorlichting daarom iets anders. Zij geven (ouders van) patiënten het informatieblad mee, evenals enkele links naar betrouwbare informatie en de toestemmingsformulieren. Patiënten of hun ouders kunnen dan alles laten bezinken en rustig over hun keuzes nadenken, en de toestemmingsformulieren ingevuld nasturen. Eén geïnterviewde geneticus maakt ook altijd een telefonische afspraak zodat mensen hun eventuele vragen nog kunnen stellen.

Voorlichting voor het consult

Omdat er zoveel onderwerpen aan bod moeten komen tijdens het consult, is aan bod gekomen of het een optie is om van tevoren voorlichting op te sturen. Dat is op dit moment geen oplossing, omdat voor het consult nog niet altijd duidelijk of WES is geïndiceerd. Naar verwachting wordt NGS/WES in de toekomst vaker ingezet. Tegen die tijd zou het wel zinvol zijn om reeds in de uitnodigingsbrief van de afdeling klinische genetica een folder of link mee te sturen naar informatie over NGS/WES.

Ook links naar algemene thema's over erfelijkheid kunnen dan alvast in de uitnodigingsbrief gezet kunnen worden; bijvoorbeeld over verzekeringen en soorten uitslagen.

Voorlichting na het consult

Gezien de grote hoeveelheid nieuwe informatie die mensen krijgen tijdens het consult, vinden de experts het belangrijk dat (ouders van) patiënten ook na het consult goede informatie mee kunnen krijgen, als de nieuwe informatie eenmaal gaat bezinken.

Vaak wordt een informatieblad meegegeven door de klinieken. De inhoud van dit informatieblad verschilt per kliniek; net als de toestemmingsformulieren. Een aantal geïnterviewde genetici geeft aan dat zij behoefte hebben een landelijk geüniformeerd (op maat aan te passen) informatieblad, zodat de voorlichting niet teveel verschilt per kliniek en men niet allemaal telkens opnieuw het wiel hoeft uit te vinden. Ook zouden deze informatiebladen eenvoudiger en toegankelijker moeten worden gemaakt en beschikbaar moeten zijn in meerdere talen.

Een aantal experts vindt het belangrijk dat aan het eind van het consult verwezen wordt naar digitaal/betrouwbaar voorlichtingsmateriaal dat (ouders van) patiënten thuis kunnen lezen of bekijken. Dit bestaat wel (bijvoorbeeld op de website van het UMCU en op erfelijkheid.nl), maar is nog versnipperd. Hier zou meer een geheel van moeten worden gemaakt. Een geneticus oppert FAQ's (frequently asked questions). Ook filmpjes worden genoemd (Op de site van het UMCU staan films). Sommige ouders hebben behoefte aan interviews/ervaringsverhalen. Een expert oppert een keuzehulp, met ervaringen van anderen erin. Deze zou na de eerste counseling of daarvoor kunnen worden aangeboden en aan een eventuele keuzehulp kan direct het invullen van het toestemmingsformulier worden gekoppeld.

'Met name bij kinderen die geen verstandelijke achterstand hebben, zijn het moeilijker keuzes. Want wil je de toevalsbevindingen dan weten voor je kind? Stel dat er wat gevonden wordt, dan moet je kind daar mee leven zonder dat het zelf die beslissing genomen heeft. De counseling is daarom ingewikkelder.'

Tenslotte: de experts vinden het ook belangrijk dat de andere medisch specialisten, die nu een gen-panel mogen aanvragen, ook leren/weten hoe ze voorlichting kunnen geven. Op de nieuwe kennisportaal voor medisch specialisten (in ontwikkeling in opdracht van ZonMw en onder auspiciën van de VKGN) zou voorlichting moeten komen over het bespreken van WES met (ouders van) patiënten. In de toekomst is dat mogelijk nog belangrijker, als andere specialisten ook WES mogen aanvragen.

3.2 (Ouders van) patiënten over voorlichting

De meeste (ouders van) patiënten vinden (achteraf) dat zij voldoende informatie hadden gekregen van de klinisch geneticus.

Wel vonden een aantal ouders de tijd te kort om tijdens het consult een bewuste keuze over WES, nevenbevindingen en dragerschap te kunnen maken. Dit gold vooral voor de ouders die tijdens het consult de informatie kregen en meteen de toestemmingsformulieren voorgelegd kregen. Ouders die na het consult de papieren opgestuurd kregen, vonden het fijn dat zij tijd hadden de informatie door te lezen en dan pas te tekenen. Wel is de drempel om de klinisch geneticus dan alsnog te bellen bij eventuele vragen hoog.

Ook bleek uit de interviews dat niet alle ouders informatie hadden ontvangen over hypotheek/verzekeringen en over de vergoeding van het onderzoek.

'We hadden tijdens het consult veel informatie ontvangen, o.a. over toevalsbevindingen. We hadden eigenlijk geen tijd om hierover na te denken. We hebben tijdens het consult de formulieren ondertekend. Maar pas achteraf, als je thuis bent, ga je hierover nadenken: hoe omgaan met toevalsbevindingen en informeren familieleden?'

Alle patiënten hadden behoefte aan aanvullende voorlichting na het consult. De meeste ouders hadden zelf informatie op internet opgezocht. Hier liepen zij aan tegen moeilijk te volgen, veelal Engelstalige informatie. Sommigen hadden behoefte aan ervaringsverhalen, die zij niet altijd konden vinden. De vorm waarin patiënten voorlichting willen krijgen, varieert. Genoemd zijn vooral een website en een filmpje maar ook een brochure, keuzehulp of ervaringsverhalen.

'Je gaat toch op internet zoeken maar we konden destijds niet veel vinden. Er was vooral veel informatie in het Engels en met veel medische termen, dan haak je toch snel af.'

4. Conclusies: actuele en gewenste kennis publiek

4.1 Experts over bestaande kennis publiek

Uit literatuuronderzoek en de gesprekken met klinisch genetici komt naar voren dat het algemene publiek over het algemeen weinig kennis over DNA-onderzoek in het algemeen heeft, en dus ook over NGS. Dit merken de experts in de spreekkamer, bij nieuwe patiënten, maar ook bij discussies in de media en dagelijkse gesprekken.

DNA-onderzoek is in het algemeen al geen onderwerp waar burgers in het dagelijkse leven informatie over krijgen en gebeurt dit wel dan is dit vaak oppervlakkig, via de media. Dan gaat het echter meestal over DNA-onderzoek met forensische doeleinden.

Wat opvalt is dat mogelijkheden van DNA-onderzoek voor diagnostiek vaak wordt overschat; men denkt bijvoorbeeld dat alle eigenschappen en toekomstige ziektes in het DNA terug te vinden zijn. Het algemene publiek en dus ook de meeste nieuwe patiënten/adviesvragers, zijn zich meestal niet bewust van het verschil tussen monogenetisch en multifactorieel overerven en het feit dat NGS alleen zin heeft voor het opsporen van monogenetische aandoeningen. Ook dat er verschillende zoekstrategieën zijn (filters) is ingewikkeld. Het gaat bij NGS om een interpretatie van heel veel gegevens en dat ligt genuanceerd; ook voor hoger opgeleiden is het lastig om hier inzicht in te krijgen.

Onvoldoende kennis over NGS levert veel misverstanden op, en soms ook angst. Men denkt dat alles in het DNA terug te vinden is, maar 'DNA is geen glazen bol', zoals een expert het treffend zei.

Als het over DNA gaat, ontstaat ook vaak een discussie over maakbaarheid en 'designer-baby's'.

'Mensen denken al snel dat we toewerken naar de perfecte mens, terwijl het doel van toepassing van NGS in de gezondheidszorg is om ernstige ziektes op te sporen en waar mogelijk te voorkomen of te behandelen.'

4.2 Experts over noodzaak kennis publiek

Natuurlijk komt niet iedereen in de reguliere zorg in aanraking met NGS. Toch geven experts aan dat het belangrijk is voor alle burgers om te weten wat wel en niet mogelijk is door NGS. Er komt nogal wat op dit gebied af op onze samenleving, nu, en zonder twijfel nog meer in de toekomst.

Er is een zekere basiskennis nodig om informatie uit media te kunnen duiden en deel te kunnen nemen aan het maatschappelijk debat. Men verwacht immers een toename van toepassingsmogelijkheden.

Twee voorbeelden van vraagstukken die op ons af kunnen komen zijn:

- Als we standaard een farmacologisch profiel van ieder persoon willen maken, hoe kunnen we dit dan veilig opslaan, bewaren en beveiligen? Willen we dit voor iedereen of moeten we dit beperken tot mensen met een indicatie?
- Moeten we NGS wel bij prenatale diagnostiek inzetten, of bij de hiepriek? Is dit dan niet te medicaliserend? En mag je wel voor het kind besluiten wat het weet over de eigen gezondheid en toekomst ('recht op een open toekomst')?

En niet zozeer toekomstmuziek, maar een reeds bestaande mogelijkheid is het laten doen van NGS buiten het zorgcircuit om. Genetici zien een toename van mensen zonder indicatie die ingaan op een commercieel aanbod van testen. Het is belangrijk dat mensen geïnformeerde keuzes kunnen maken als het gaat om commercieel aanbod van NGS, niet te hoge verwachtingen hebben en niet onnodig bezorgd worden. Experts vinden het belang van publieksvoorlichting groot: mensen hebben namelijk meestal geen reële verwachtingen van de uitslag en de uitslagen zijn niet altijd goed te duiden. Het verschil tussen monogenetisch en multifactoriële erfelijkheid, speelt ook hier een belangrijke rol.

4.3 Experts over gewenste kennis publiek

Volgens experts zou het publiek op de hoogte moeten zijn van:

- de doelen van NGS; het gaat om het voorkomen/bestrijden van ziektes (en bijvoorbeeld niet om het creëren van de perfecte mens)
- mogelijkheden maar ook beperkingen van NGS

- het belang van het verschil tussen monogenetisch en multifactorieel overerven (niet in deze woorden)
- de gevolgen van NGS: de uitslag kan de rest van je leven beïnvloeden
- verzekeraarbaarheid: mensen (nieuwe patiënten) laten zich namelijk soms weerhouden genetisch onderzoek te doen als zij wel een medische indicatie daarvoor hebben, uit angst voor onverzekerbaarheid (meestal onterecht).

4.4. Publiek over eigen kennisbehoeften

Uit onze poll onder 350 respondenten blijkt dat het merendeel (81%) een DNA-onderzoek zou laten doen als dit gratis was.

Zij zouden bij voorkeur voorlichting krijgen op een betrouwbare website (63%) of bij een arts (58%). Zij vinden met name voorlichting belangrijk over de ziektes die in het DNA te vinden zijn (92%), wat er uit de uitslag kan komen (95%), wat de uitslag betekent voor eventuele toekomstige kinderen (91%) en familieleden (91%), en wat er na het onderzoek met iemands DNA gebeurt en wie er iets mee kan doen (83%). Meer informatie over DNA en genen wilde 76% en over verzekeringen 75% van de respondenten.

Uit de opmerkingen blijkt ook dat er veel zorgen zijn over beschikbaarheid en de veilige opslag van DNA, en over de vraag of verzekeraars de uitslag mogen gebruiken om de premie te verhogen. De verwachtingen van wat er in het DNA opgesloten ligt, zijn bij sommigen hoog. Ook blijkt dat met name de mensen die niet in aanraking zijn geweest met DNA-onderzoek als patiënt, weinig van DNA-onderzoek afweten.

'Kun je nog wel rustig leven als je weet wat je allemaal nog overkomt , na een dna test?'

'Ik heb al 2 kids en voor hen zou ik ook willen weten of ik " gezond" ben'

'Blijft het weefsel en alle gegevens 100% mijn eigendom en kan/mag er dus niets mee gebeuren zonder mijn expliciete schriftelijke toestemming?'

'Aangezien mijn beide ouders kanker hebben gehad (...), 5 zussen van mijn moeder allemaal overleden, rijst bij mij de vraag of mijn zoon eventueel ook een DNA-onderzoek kan krijgen ivm erfelijkheid van kanker.'

'Ontwikkelt DNA zich nog of is het bij de geboorte al een vast gegeven? Of heb je nog een deel DNA van je moeder in je?'

5. Algemene conclusies

Op basis van gewenste en actuele kennis en inzichten, zijn hiaten vastgesteld en vertaald in de volgende doelen van de te ontwikkelen voorlichting:

Het algemene publiek

- heeft basiskennis genetica; kan verschil duiden aantoonbaar erfelijk (monogenetisch) en multifactorieel
- kent globaal doel, toepassing en (on)mogelijkheden NGS
- kan door bovenstaande deelnemen aan debat over NGS
- heeft reële verwachtingen van uitslagen commercieel onderzoek en kan hierover geïnformeerde keuze maken

Patiënten/ouders van patiënten

- kennen het verschil tussen monogenetisch en multifactorieel.
- begrijpen wat het doel en nut van NGS is
- begrijpen wat de mogelijkheden en beperkingen zijn
- zijn zich bewust van de implicaties (mogelijke uitslagen) van het onderzoek
- begrijpen wat nevenbevindingen zijn en in hoeverre zij zelf kunnen aangeven wat zij hier van willen weten
- koesteren niet te hoge verwachtingen van de uitslag (in 30% wordt er iets gevonden)
- kunnen ervaringsverhalen van anderen vinden, als hier behoefte aan is
- zijn op de hoogte van de eventuele gevolgen van een uitslag voor familie en verzekeringen
- hebben voldoende kennis om te kunnen bepalen hoe zij toestemmingsformulieren kunnen invullen
- kunnen later diepgaandere informatie vinden of navragen, als hier behoefte aan is
- weten dat zij later nog eens benaderd kunnen worden, mocht er meer duidelijkheid komen over een bepaalde aangetroffen genetisch variatie