



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

Verkenning DNA-testen voor persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen

RIVM-briefrapport 2021-0012
S.M. Onstwedder | T. Rigter | M.E. Jansen



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

Verkenning DNA-testen voor persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen

RIVM-briefrapport 2021-0012
S.M. Onstwedder | T. Rigter | M.E. Jansen

Colofon

© RIVM 2021

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.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van haar producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0012

S.M. Onstwedder (auteur), RIVM
T. Rigter (auteur), RIVM
M.E. Jansen (auteur), RIVM

Contactpersonen:

M.E. Jansen
Centrum voor Gezondheidsbescherming
Afdeling Effecten Volksgezondheid
marleen.jansen@rivm.nl

T. Rigter
Centrum voor Gezondheidsbescherming
Afdeling Effecten Volksgezondheid
tessel.rigter@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van opdracht 6.4.06 Oz+adv inzet DNA-testen Pers Prevention

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Verkenning DNA-testen voor persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen

In Nederland komen sommige aandoeningen veel voor, zoals hart- en vaatziekten, kanker en obesitas. De oorzaak hiervan is een combinatie tussen genetische aanleg, gedrag en omgevingsfactoren. Het ministerie van VWS wilde weten of DNA-testen samen met leefstijladviezen kunnen helpen voorkomen dat mensen zo'n ziekte krijgen.

Een DNA-test kan helpen inschatten of iemand een grotere kans heeft op een aandoening. Op basis van die DNA-test zou iemand een aangepast leefstijladvies kunnen krijgen dat erop gericht is om die aandoening te voorkomen. Dit noemen we *persoonlijke preventie*. Het RIVM verkende welke ontwikkelingen, kansen en uitdagingen er zijn voor persoonlijke preventie door een combinatie van een DNA-test en persoonlijk leefstijladvies.

Uit de verkenning blijkt dat voor weinig van de veelvoorkomende aandoeningen een DNA-test bestaat die de kans op een aandoening goed kan voorspellen. Verder blijken leefstijladviezen voor veel van de veelvoorkomende aandoeningen hetzelfde te zijn, zoals niet roken en voldoende bewegen. Een DNA-test uitvoeren om leefstijladviezen te personaliseren lijkt daarom nog weinig nut te hebben.

Voor enkele specifieke aandoeningen ziet het RIVM wel kansen om DNA-testen te gebruiken voor persoonlijke preventie. Bijvoorbeeld voor de oogziekte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) en de hart- en vaatziekte familiale hypercholesterolemie (FH). Hiervoor bestaan goede DNA-testen en preventieve leefstijladviezen. Door de snelle ontwikkelingen op het gebied van DNA-testen en leefstijladviezen kunnen in de toekomst ook kansen ontstaan voor andere aandoeningen. Het RIVM beveelt daarom aan om deze ontwikkelingen te monitoren.

Daarnaast beveelt het RIVM onderzoek aan naar het effect van een testuitslag op gedrag (gedragsonderzoek) en de voorwaarden om een DNA-test succesvol in te zetten (implementatieonderzoek). Verder zal volgens het RIVM efficiënte uitwisseling van kennis tussen onderzoekers, zorgprofessionals, beleidsmakers en patiëntverenigingen bevorderd moeten worden. Op deze manier kan gezamenlijk worden gekeken wat het beste werkt om DNA-testen effectief in te zetten voor persoonlijke preventie.

Kernwoorden: DNA-testen, veelvoorkomende aandoeningen, preventie, leefstijlinterventies

Synopsis

Exploratory study DNA tests for personal prevention of common disorders

In the Netherlands, some conditions are common, such as cardiovascular diseases, cancer and obesity. This is caused by an interaction between genetic predisposition, behavior, and environmental factors. The Ministry of Health, Welfare and Sport wanted to know whether DNA testing with lifestyle advice can help prevent people from developing such diseases.

A DNA test can help estimate whether someone is at higher risk of developing a disorder. Based on that DNA test, someone could receive adapted lifestyle advice aimed at preventing that disorder. We call this *personal prevention*. The RIVM has explored the developments, opportunities and challenges for personal prevention through a DNA test and personal lifestyle advice.

This exploratory study shows that there are few common disorders for which a DNA test is available that can adequately predict the risk for a condition. Furthermore, the lifestyle advices for many of the common disorders are the same, such as not smoking and adequate physical exercise. Performing a DNA-test in order to personalize lifestyle advice therefore seems to yet lack utility.

For some specific diseases, we do see opportunities to use DNA testing for personal prevention. For example for the eye disease age-related macular degeneration (AMD) and the cardiovascular disease familial hypercholesterolemia (FH). For these, adequate DNA tests and preventive lifestyle advice exist. Because of the rapid pace of developments in DNA testing and lifestyle advices it is possible that new opportunities for other diseases arise in the future. The RIVM therefore recommends monitoring these developments.

Furthermore, the RIVM recommends to study the effect of a test result on behavior (behavioral research) and prerequisites for successful use of a DNA test for personal prevention (implementation research). Moreover, according to the RIVM, effective exchange of knowledge and experience between researchers, health care professionals, policymakers, and patient advocates should be promoted. This allows jointly determining how to effectively apply DNA tests for personal prevention.

Keywords: DNA tests, common conditions, prevention, lifestyle interventions

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

- 1 **Introductie: De rol van DNA bij veelvoorkomende aandoeningen — 13****
- 1.1 Doel en aanpak van de verkenning — 13
- 1.2 Aandacht voor veelvoorkomende aandoeningen en persoonlijke preventie — 13
- 1.2.1 Internationale aandacht voor DNA-testen en preventie — 15
- 1.3 Voorwaarden voor nut van inzet van DNA-testen voor de publieke gezondheid — 16
- 1.3.1 Voorspellende waarde van een DNA-test — 16
- 1.4 DNA-testen: huidige praktijk in zorg en onderzoek — 18
- 1.4.1 DNA-test met medische aanleiding in de zorg — 18
- 1.4.2 DNA-test zonder medische aanleiding in wetenschappelijk onderzoek — 18

- 2 **Inventarisatie: ontwikkelingen en verwachte kansen van DNA-testen voor persoonlijke preventie — 21****
- 2.1 Methode inventarisatie — 21
- 2.2 Inventarisatie: huidige ontwikkelingen — 21
- 2.3 Inventarisatie: verwachte kansen — 22
- 2.3.1 Mogelijke kansrijke toepassingen — 23

- 3 **Verdieping: kansen en uitdagingen om DNA-testen in te zetten voor persoonlijke preventie — 25****
- 3.1 Methode verdieping — 25
- 3.2 Verdieping: inzicht in kansen en uitdagingen — 26
- 3.2.1 Beperkte kansen — 26
- 3.2.2 Inzicht in kansen moeilijk — 27
- 3.2.3 Kansen te benutten voor aantal aandoeningen — 27
- 3.2.4 Belangrijke vraagstukken over nut en inzet — 28

- 4 **Conclusies en aanbevelingen — 31****
- 4.1 Conclusies — 31
- 4.1.1 Nog weinig bewijs, maar veel ontwikkelingen — 31
- 4.1.2 Ontwikkelingen, kansen en uitdagingen verschillen per aandoening — 31
- 4.1.3 Kansen voor LMD, FH en Alzheimer — 32
- 4.1.4 Uitdagingen voor DNA-testen en persoonlijke leefstijlinterventies — 32
- 4.2 Aanbevelingen — 33
- 4.2.1 Monitoren van ontwikkelingen — 33
- 4.2.2 Gedrags- en implementatieonderzoek — 33
- 4.2.3 Onderzoekspilots voor FH en LMD — 35
- 4.2.4 Bevorderen uitwisseling kennis en data — 35
- 4.2.5 Algemene aanbevelingen/langere termijn — 36

Bijlage 1 Geraadpleegde deskundigen — 37

Bijlage 2 Overzichtsfiguur waardebeoordeling DNA-testen — 39

Bijlage 3 Overzichtstabel aandoeningen verkennende fase — 40

**Bijlage 4 Bevindingen focusgroep: verdieping van kansen,
uitdagingen en aandachtspunten voor FH, LMD, Alzheimer en
PRS – 42**

Samenvatting

Veelvoorkomende aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, kanker en obesitas, zorgen voor een grote ziektelast¹. Deze aandoeningen worden veroorzaakt door interactie tussen genetische, omgevings- en leefstijlfactoren. Leefstijlinterventies kunnen het ontstaan van deze aandoeningen voorkomen of de gevolgen ervan beperken. DNA-testen kunnen mogelijk helpen om mensen met een hoog genetisch risico te identificeren en om te achterhalen voor wie het inzetten van een leefstijlinterventie waarschijnlijk het meeste effect heeft. In dat geval, bieden DNA-testen mogelijk kansen om deze mensen gericht een leefstijlinterventie aan te bieden om de aandoening te voorkomen of te beperken. Dit wordt ook wel persoonlijke preventie genoemd.

Het RIVM heeft verkend of persoonlijke preventie kan helpen bij het voorkomen van veelvoorkomende aandoeningen. De ontwikkelingen, kansen en uitdagingen voor het inzetten van DNA-testen en leefstijlinterventies zijn hierbij in kaart gebracht. Bovendien zijn aanbevelingen voor het benutten van kansen voor DNA-testen en persoonlijke preventie voor de korte en langere termijn geformuleerd. De resultaten beschreven in dit rapport zijn tot stand gekomen door een literatuurstudie en expertconsultaties.

Nut DNA-testen voor persoonlijke leefstijlinterventies

Er zijn veel ontwikkelingen op het gebied van DNA-testen en leefstijlinterventies. De kansen van DNA-testen die ziekterisico voorspellen (voorspellende DNA-testen) worden op dit moment voor vele aandoeningen onderzocht. Er blijken echter weinig DNA-testen met bewezen betrouwbaarheid en nut voor preventie van veelvoorkomende aandoeningen te zijn. Het blijkt voor de meeste veelvoorkomende aandoeningen namelijk moeilijk om het individuele risico goed te voorspellen op basis van een DNA-test.

Veel leefstijlinterventies voor preventie van veelvoorkomende aandoeningen (zoals niet roken, voldoende beweging en gezond eten) hebben bovendien overeenkomsten. Deze zijn dus niet specifiek voor een individu met een verhoogde aanleg voor een bepaalde aandoening. Er bestaat hierdoor discussie onder experts in hoeverre leefstijlinterventies gepersonaliseerd moeten worden aangeboden op basis van een DNA-test. Voor preventie lijkt het stimuleren van een gezonde leefstijl onder een bredere doelgroep op dit moment waarschijnlijk kansrijker te zijn dan persoonlijke preventie op basis van een DNA-test.

Om de effectiviteit te vergroten, zullen voor preventie van sommige veelvoorkomende aandoeningen bovendien leefstijladvies gecombineerd moeten worden met medische interventies. Voor de meeste aandoeningen is het op dit moment nog onduidelijk of DNA-testen substantieel kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie.

¹ Ziektelast is een maat voor gezondheidsverlies waarin zowel verloren levensjaren als verlies aan kwaliteit van leven worden meegenomen

Kansrijke DNA-testen voor persoonlijke preventie

De ziektegebieden waarvoor een goed voorspellende DNA-test én een effectieve leefstijlinterventie beschikbaar is, lijken voor nu beperkt tot enkele aandoeningen. Op korte termijn worden vooral kansen mogelijk geacht voor persoonlijke preventie van de in dit rapport uitgewerkte casussen van familiale hypercholesterolemie (hart- en vaatziekte) en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (oogziekte). Door de snelle ontwikkelingen op het gebied van DNA-testen en leefstijladviezen is het echter mogelijk dat in de toekomst ook kansen ontstaan voor persoonlijke preventie van andere aandoeningen.

Uitdagingen en aanbevelingen om kansen op termijn te benutten

Om kansen voor persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen te kunnen benutten blijkt het van belang de ontwikkelingen rondom DNA-testen en persoonlijke leefstijlinterventies te volgen. Het RIVM beveelt daarom aan om deze ontwikkelingen in het veld te monitoren.

Een belangrijke uitdaging is het gebrek aan inzicht in hoe DNA-testen voor veelvoorkomende aandoeningen het beste ingezet kunnen worden. Er blijkt onder andere meer onderzoek nodig naar het effect van een DNA-test op gedrag van mensen, omdat er weinig bewijs is dat mensen hun gedrag aanpassen wanneer zij horen dat ze een verhoogd genetisch risico op een bepaalde ziekte hebben. Belangrijke vragen zijn hoe een DNA-test moet worden aangeboden en hoe het leefstijladvies het beste kan worden gegeven en door wie. Er bestaat bovendien onduidelijkheid over de voorwaarden voor en richtlijnen over de betrouwbaarheid, het nut en het gebruik van DNA-testen voor persoonlijke preventie.

Het RIVM beveelt daarom aan om in (samenspraak met) het veld gedrags- en implementatieonderzoek vorm te geven en uit te voeren. In een onderzoeksetting, bijvoorbeeld via onderzoekspilots voor familiale hypercholesterolemie en leeftijdsgebonden maculadegeneratie, kan het effect van DNA-testen en leefstijlinterventies voor persoonlijke preventie stapsgewijs onderzocht en uitgewerkt worden zodat meer inzicht wordt gegenereerd in belangrijke voorwaarden voor haalbaarheid en (kosten)effectiviteit.

Een andere gesignaleerde uitdaging is dat kennis en ervaring onder onderzoekers, zorgprofessionals, beleidsmakers en patiëntverenigingen nog niet altijd effectief wordt uitgewisseld. Vanuit het onderzoeksveld is er bovendien vraag naar meer onderlinge verbinding tussen de initiatieven en onderzoeksgroepen binnen verschillende ziektegebieden. Het RIVM beveelt daarom aan kennisuitwisseling tussen en met onderzoeksgroepen en partijen die betrokken zijn bij DNA-onderzoek en leefstijlinterventies te bevorderen. Door hierin te investeren, kan naar een gezamenlijke aanpak worden gezocht om DNA-testen effectief in te zetten voor persoonlijke preventie.

Veelgebruikte termen

- Veelvoorkomende aandoeningen: aandoeningen die veel voorkomen in de bevolking, waarbij omgevings-, leefstijl- en genetische factoren een rol spelen
- Persoonlijke preventie: het afstemmen van leefstijladvies op het genetische risicoprofiel van een persoon
- DNA-variant: een genafwijking die zorgt voor een verhoogd of verlaagd ziekterisico
- Monogene aandoening: aandoening waarbij een zeer bepalende zeldzame DNA-variant of een aantal DNA-varianten in één gen (monogen) een grote rol spelen
- Monogene subvorm van een veelvoorkomende aandoening: een specifieke vorm van een veelvoorkomende aandoening waarbij het ontstaan sterk wordt beïnvloed door één of een aantal DNA-variant(en) in één gen
- Polygene aandoeningen: aandoeningen waarbij DNA-varianten, in meerdere verschillende genen (polygeen), een rol spelen
- Genetisch risicoprofiel: persoonlijke ziekterisicoprofiel dat op basis van DNA wordt bepaald
- Voorspellende DNA-test: een DNA-test die het risico op een ziekte gedurende het hele leven voorspelt

Veelgebruikte afkortingen

- HVZ: hart- en vaatziekten
- LMD: leeftijdsgebonden maculadegeneratie
- FH: familiale hypercholesterolemie
- PRS: polygene risicoscores
- PP: persoonlijke preventie

1 Introductie: De rol van DNA bij veelvoorkomende aandoeningen

1.1 Doel en aanpak van de verkenning

Het ministerie van VWS (directie Publieke Gezondheid) wil weten 1) Of DNA-testen kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen, 2) Welke ontwikkelingen, kansen en uitdagingen er zijn, en 3) Welke acties er nodig zijn voor het benutten van de eventuele kansen voor DNA-testen voor persoonlijke preventie op de korte en langere termijn.

Het RIVM heeft daarom een verkenning uitgevoerd en hierbij de huidige ontwikkelingen en mogelijke kansen en uitdagingen voor het inzetten van DNA-testen en leefstijlinterventies voor preventie van veelvoorkomende aandoeningen in kaart gebracht. Bovendien zijn aanbevelingen geformuleerd voor het benutten van eventuele kansen voor DNA-testen en persoonlijke preventie op de korte en langere termijn. De resultaten beschreven in dit rapport zijn tot stand gekomen door een literatuurstudie en expertconsultaties.

Er is gestart met een inventarisatie van huidige toepassingen en ontwikkelingen. Aan de hand hiervan brachten we in kaart bij welke veelvoorkomende aandoeningen kansen worden verwacht voor preventie door het aanbieden van een voorspellende DNA-test in combinatie met een leefstijlinterventie. Hierbij richtten we ons vooral op aandoeningen waar leefstijlinterventies relevant kunnen zijn. Aandoeningen waarbij de gevonden interventie binnen de tweedelijns zorg ligt, zoals een operatie of monitoring die in het ziekenhuis plaatsvindt, zijn wel geïnteriseerd (zie bijlagen 2 en 3), maar niet verder uitgewerkt. Op basis van de expertconsultatie is een aantal aandoeningen verder verkend.

Vervolgens is in een verdiepende fase voor een aantal specifieke aandoeningen en een specifieke soort DNA-test, de polygene risicoscore, verder uitgewerkt waar de kansen en uitdagingen liggen (hoofdstuk 3) en welke (onderzoeks)stappen overwogen kunnen worden om de kansen te kunnen benutten (hoofdstuk 4). Tijdens deze verdieping is met een groep experts besproken welke kansen en uitdagingen zij zien en welke acties en betrokkenen een rol moeten spelen bij een aanpak voor korte termijn (vijf jaar) of lange termijn (ten minste tien jaar) om de eventuele kansen te kunnen benutten.

1.2 Aandacht voor veelvoorkomende aandoeningen en persoonlijke preventie

Veelvoorkomende aandoeningen, ook wel *'common complex disorders'* genoemd, zijn in Nederland verantwoordelijk voor een grote ziektelast². Voorbeelden hiervan zijn kanker, hart- en vaatziekten en overgewicht. Om de ziektelast te verlagen en kwaliteit van leven te verhogen, is er

² Ziektelast is een maat voor gezondheidsverlies waarin zowel verloren levensjaren als verlies aan kwaliteit van leven worden meegenomen

veel aandacht voor preventie van (gevolgen van) deze aandoeningen. Preventie van veelvoorkomende aandoeningen kan onder andere door het aanbieden van leefstijlinterventies. Zo kan een gezonde leefstijl ervoor zorgen dat iemand geen overgewicht ontwikkelt, bijvoorbeeld door voldoende beweging en gezonde voeding. Roken daarentegen is een component die het risico op een aantal ziektes vergroot, waaronder longkanker en hart- en vaatziekten.

In hoeverre iemand gezond of ziek is en blijft, wordt echter niet alleen bepaald door leefstijl, maar is vaak een complex samenspel van meerdere factoren waar men in meer of mindere mate invloed op heeft. Voorbeelden van dergelijke factoren zijn bijvoorbeeld omgeving en genetische (erfelijke) factoren (Figuur 1). Aandoeningen waarbij omgevingsfactoren een grote rol spelen zijn bijvoorbeeld infectieziekten of een depressie.

Om preventieve (leefstijl)interventies efficiënt en effectief in te zetten, is het belangrijk om te weten voor welke personen deze het meest nuttig zijn en hoe deze het beste ingezet kunnen worden. Zo past de aanpak zo goed mogelijk bij het individu: persoonlijke preventie.

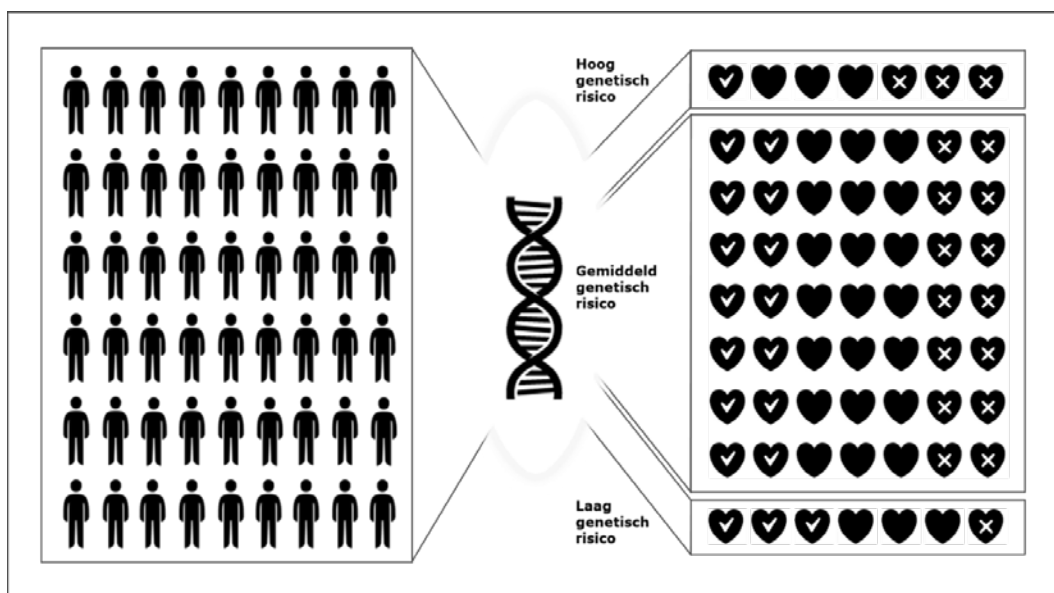


Figuur 1 Determinanten voor gezondheid. Model van Dahlgren en Whitehead, dat het complexe netwerk van factoren van invloed op ziekte en gezondheid weergeeft.³

Omdat genetische aanleg een rol kan spelen bij veelvoorkomende aandoeningen, kunnen DNA-testen bijdragen aan persoonlijke preventie. Zo kunnen mensen met een verhoogd risico op aandoeningen op basis van hun DNA worden geïdentificeerd en/of kunnen mensen worden geselecteerd voor wie interventies effectief zijn. Dit persoonlijke (ziekte)risico dat op basis van DNA wordt bepaald, noemen we ook wel het 'genetische risicoprofiel' (Figuur 2). Dit geeft vaak een inschatting op

³ Dahlgren, G. and Whitehead, M., 1991. Policies and Strategies to promote social equity in health. Stockholm: Institute of Future Studies

het risico op ziekte gedurende het leven⁴. In deze verkenning verstaan we onder persoonlijke preventie 'het afstemmen van leefstijladvies op het genetische risicoprofiel van een persoon'.



Figuur 2 Genetisch risicoprofiel. Op basis van een DNA-test zou een geteste groep mensen onderverdeeld kunnen worden in hoog, gemiddeld en laag genetisch risico voor een aandoening, bijvoorbeeld voor hart- en vaatziekten. Figuur is aangepast op basis van Torkamani en Topol, 2020⁵.

1.2.1

Internationale aandacht voor DNA-testen en preventie

De aandacht voor DNA-testen en mogelijke inzet voor preventie ten behoeve van gezondheidswinst zien we niet alleen terug in verschillende onderzoeksinitiatieven in Nederland. Ook over de grens zijn verschillende brede DNA-initiatieven om deze kennis effectief in te zetten voor burgers^{6,7}. De doelen in deze DNA-initiatieven richten zich vooral op preventie, vroege behandeling en verbeterde diagnostiek. Zo is er in het Verenigd Koninkrijk een DNA-onderzoeksprogramma ontwikkeld door de overheid op drie verschillende gebieden, waaronder veelvoorkomende aandoeningen⁸. De verwachtingen van dit onderzoeksprogramma zijn om polygene risicoscores (PRS, zie 1.4.2) voor veelvoorkomende aandoeningen verder te ontwikkelen en om vijf miljoen burgers in een database samen te voegen en hen ook hun genetische risicoprofiel terug te koppelen. Daarnaast is er een Europees initiatief '1+ Million Genomes' met als focus om binnen Europa DNA-data te ontsluiten door beschikbare data te delen. Mogelijk kan de kennis en ervaring met implementatie en effecten van DNA-testen die hiermee

⁴ Dergelijke voorspellende DNA-testen geven vaak inzicht in hoe groot de kans is dat een ziekte zich zal ontwikkelen. Wanneer de aandoening zich precies zal ontwikkelen of uitten is echter vaak niet goed in te schatten op basis van deze testen.

⁵ Torkamani and Topol, 2019. Polygenic risk scores expand to obesity. Cell 177, 3, P518-520

⁶ Bron: <https://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory-old/publications/policy-briefs-and-summaries/regulating-the-unknown-a-guide-to-regulating-genomics-for-health-policy-makers-2021>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

⁷ Bron: Green, E.D. et al., 2020. Strategic vision for improving human health at the Forefront of Genomics. Nature, 586, 683-692.

⁸ Bron: <https://www.gov.uk/government/publications/genome-uk-the-future-of-healthcare>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

internationaal verworven wordt, ook benut worden voor publieke gezondheid in Nederland.

1.3 Voorwaarden voor nut van inzet van DNA-testen voor de publieke gezondheid

In hoeverre DNA-testen toegevoegde waarde hebben voor verbetering van de gezondheid of het voorkomen van ziekte, hangt onder andere af van de voorspellende waarde van de DNA-test (hoe goed je met een DNA-test het ziekterisico kunt inschatten) én van de beschikbaarheid van effectieve interventies om het ziekterisico te verlagen of de consequenties van de ziekte te verminderen. Wanneer er voor een aandoening een goed voorspellende DNA-test is ontwikkeld én er effectieve interventies beschikbaar zijn, kan het potentieel nuttig zijn om deze DNA-test in te zetten voor persoonlijke preventie.

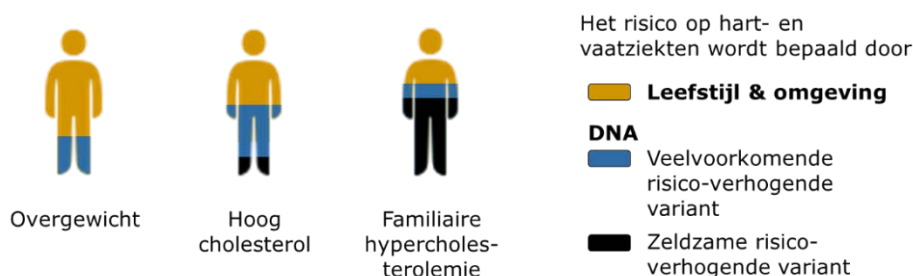
1.3.1 Voorspellende waarde van een DNA-test

Of en wanneer het inzetten van een DNA-test en daaropvolgende persoonlijke interventies nuttig zijn voor publieke gezondheid, hangt voor grote mate af van hoe goed je op basis van de test risicogroepen kunt identificeren uit een brede, vaak gezonde, populatie. Deze eigenschap hangt samen met de voorspellende waarde van een DNA-test; het vermogen om ziekterisico in te schatten per individu.

Zoals hierboven beschreven kunnen DNA-testen op basis van het DNA een voorspelling geven van het ziekterisico voor bepaalde aandoeningen. De voorspellende waarde is hoog wanneer een goede inschatting gegeven kan worden of iemand ziek zal worden gedurende zijn leven.

Invloed van DNA, leefstijl en andere factoren op ziekterisico

Het genetisch materiaal van mensen is opgebouwd uit verschillende bouwstenen, ook wel genen genoemd. De totaliteit van deze bouwstenen wordt het DNA genoemd. Hoe het DNA is opgebouwd, bepaalt mede het ziekterisico van mensen. Wanneer een persoon op een specifieke plek op zijn DNA een variant heeft, kan het zijn dat het gen op die plek niet meer op de juiste manier werkt. Door een dergelijke genafwijking, ook wel een genetische variant genoemd, kan iemand een hoger of lager ziekterisico hebben. Het uiteindelijke risico is, zoals eerder beschreven, echter meestal mede afhankelijk van leefstijl- en omgevingsfactoren. Er zijn verschillende manieren waarop genetische varianten een rol spelen bij het risico op veelvoorkomende aandoeningen (Figuur 3). Hierdoor verschilt per aandoening wat de relatieve bijdrage van het genetische risico op het totale ziekterisico is.



Figuur 3 Risico op hart- en vaatziekten. Verschillende risicofactoren dragen bij aan het risico op hart- en vaatziekten. Deze risicofactoren worden op hun beurt veroorzaakt door een combinatie van leefstijl, omgeving en DNA. Hierbij kan DNA een kleine (overgewicht) of grote (FH) rol spelen.

De voorspellende waarde van een DNA-test hangt onder andere af van het effect die de geteste genetische varianten hebben op de gezondheid. Wanneer een pathogene (ziekmakende) genetische variant er bijvoorbeeld rechtstreeks voor zorgt dat iemand ziek wordt, zal een DNA-test voor deze variant een hoge voorspellende waarde voor het ziekterisico hebben. Gezondheidsuitkomsten van veelvoorkomende aandoeningen worden voor een groot deel beïnvloed door leefstijl en omgeving. De relatieve bijdrage van het genetisch risico is dan niet zo groot. DNA-testen voor veelvoorkomende aandoeningen kunnen daarom over het algemeen minder goed voorspellen of een persoon daadwerkelijk ziek zal worden of niet.

Mono- en polygene aandoeningen

Bij sommige individuen speelt een zeer bepalende zeldzame DNA-variant een grote rol, zoals bij familiale hypercholesterolemie (FH). Dit noemen we ook wel monogene aandoeningen. Als deze monogene aandoening behoort tot een grotere groep aandoeningen, wordt het ook wel een monogene subvorm genoemd. Dit is bijvoorbeeld ook het geval bij FH, aangezien FH ook onder 'hart- en vaatziekten' valt; FH is een monogene subvorm van hart- en vaatziekten. Het identificeren van personen met een monogene subvorm van veelvoorkomende aandoeningen kan soms juist wel waardevol zijn. DNA-testen voor monogene aandoeningen of aandoeningen met een monogene subvorm hebben namelijk vaak een hoog voorspellende waarde. Een vrouw die een *BRCA1*-mutatie heeft in haar DNA, heeft gedurende haar leven bijvoorbeeld 60-80% kans op het krijgen van borstkanker.

Bij de meeste veelvoorkomende aandoeningen zullen verschillende (vaak veelvoorkomende) DNA-varianten samen het genetisch risico bepalen, zoals bij de meeste mensen met een verhoogd cholesterol dat niet aan FH te wijten is. De aandoeningen waar meerdere genen bij betrokken zijn, noemen we ook wel polygene aandoeningen. Een genetische test zal over het algemeen een lagere voorspellende waarde hebben wanneer er genetische varianten worden onderzocht die allemaal een klein effect hebben, vaak zowel risico-verhogend als risico-verlagend. Dit is over het algemeen het geval bij veelvoorkomende aandoeningen als het geen monogene subvorm betreft. De betrokken genetische varianten hebben vaak ieder op zichzelf een klein effect op

het ziekterisico. Een test voor een polygene aandoening heeft daardoor vaak een lagere voorspellende waarde.

1.4 DNA-testen: huidige praktijk in zorg en onderzoek

DNA-testen worden op verschillende plekken gebruikt, voor verschillende doeleinden. Omdat de context waarin een DNA-test wordt ingezet verschillende eisen stelt aan de test, worden hieronder twee toepassingen in de huidige praktijk toegelicht: in de zorg en in wetenschappelijk onderzoek.

1.4.1 DNA-test met medische aanleiding in de zorg

In de zorg worden DNA-testen vooral ingezet bij een medische aanleiding. Wanneer een patiënt met symptomen bij de arts komt, kan een DNA-test in dat geval informatie geven of de oorzaak van de symptomen in het DNA van de patiënt ligt en of er specifieke behandelingen kansrijk zijn (of juist niet). Daarnaast kunnen familieleden van een bekende patiënt getest worden op dezelfde genetische aanleg voor een bepaalde aandoening. Op die manier kunnen familieleden met een hoog risico geïdentificeerd worden. Als een familielid een genetische aanleg blijkt te hebben, kunnen bijbehorende handelingsopties geboden worden om het tot uiting komen van de aandoening te voorkomen of uit te stellen. DNA-testen kunnen in de zorg dus op indicatie worden ingezet voor diagnostiek of behandeling en om genetische aanleg voor bepaalde aandoeningen te voorspellen. In de zorg worden voor dit doel overwegend DNA-testen voor monogene aandoeningen uitgevoerd.

1.4.2 DNA-test zonder medische aanleiding in wetenschappelijk onderzoek

Voor mensen zonder medische indicatie, dus in afwezigheid van symptomen of zonder een familielid met een genetische aanleg, wordt er op dit moment in wetenschappelijk onderzoek aandacht besteed aan het uitvoeren van voorspellende DNA-testen. Bijvoorbeeld in cohortstudies of klinische studies proberen onderzoeksgroepen aan de hand van een genetisch profiel, en eventuele andere indicatoren, steeds beter ziekterisico's van deelnemers in te schatten. Op deze manier kan vóór het optreden van symptomen eventueel al informatie worden gewonnen over gezondheidsrisico's en relevante preventieve maatregelen.

Het inschatten van het ziekterisico in een groep mensen zonder medische indicatie kan soms met behulp van het uitvoeren van een simpele DNA-test. Deze testen kijken meestal naar 1 of een klein aantal DNA-varianten, die vaak wel minder bijdragen aan het ziekterisico dan een monogene aandoening.

Voor het inzetten van DNA-testen voor persoonlijke preventie is specifiek onderzoek nodig naar de voorspellende waarde en het nut van een DNA-test, omdat het effectief en veilig inzetten van DNA-testen bij gezonde mensen mogelijk andere kwaliteitsvoorwaarden vereist. Bovendien zijn veel risicovarianten onderzocht in groepen mensen met medische indicatie. De betekenis van deze risicovarianten in gezonde groepen is daarom niet altijd duidelijk en wetenschappelijk bewezen.

Polygene risicoscores

Een specifiek type DNA-test, waarbij naar polygene aandoeningen wordt gekeken, wordt op dit moment veel onderzocht. Dit soort testen, waarbij op basis van meerdere genen een inschatting wordt gemaakt van het ziekterisico, noemen we ook wel polygene risicoscores (PRS). PRS kunnen ingezet worden als diagnostische en voorspellende DNA-testen. Op dit moment worden ze alleen nog in wetenschappelijk onderzoek onderzocht en gebruikt, niet als routinematige test in de diagnostiek of preventie van aandoeningen. Bij PRS worden een groot aantal genetische varianten die invloed hebben op een aandoening geanalyseerd. Vervolgens wordt het effect van al deze varianten bij elkaar opgeteld via een algoritme en wordt een totale risicoscore bepaald. De risicoscore geeft vervolgens een indicatie van het individuele risico op de onderzochte aandoening. Deze risicoscore is meestal gebaseerd op een bepaalde onderzoekspopulatie, en daarmee ook specifiek voor die populatie. Voor het ontwikkelen van PRS is dus veel DNA-data nodig, waar onder andere in 1+ Million Genomes aan gewerkt wordt (zie sectie 1.2). De berekeningen van deze PRS worden vastgesteld op basis van de laatste wetenschappelijke bevindingen, daarom zijn ze dynamisch. Wanneer nieuw onderzoek een ander effect aantoont van een genetische variant, kan de berekening en de uiteindelijke risicoscore veranderen.

2 Inventarisatie: ontwikkelingen en verwachte kansen van DNA-testen voor persoonlijke preventie

Met de kennis over de rol van DNA bij veelvoorkomende aandoeningen, zoals beschreven in hoofdstuk 1, is geïnventariseerd wat de huidige ontwikkelingen zijn van DNA-testen voor persoonlijke preventie. Bovendien is verkend bij welke veelvoorkomende aandoeningen kansen worden verwacht voor het inzetten van DNA-testen in combinatie met leefstijlinterventies. Hiervoor is de wetenschappelijke literatuur geraadpleegd. Daarnaast zijn expertconsultaties gevoerd om bij het veld informatie op te halen over onderzoek, ontwikkelingen en verwachtingen op het gebied van DNA-testen en interventies. In dit hoofdstuk worden de methode en bevindingen van deze inventarisatie toegelicht.

2.1 Methode inventarisatie

De wetenschappelijke literatuur is verkend door zoektermen als 'DNA-test', 'Preventie', 'Leefstijl' en 'Polygene risicoscore' in te vullen in NCBI en Google Scholar. Informatie uit relevante wetenschappelijke publicaties is verzameld in een Excel-database. De bevindingen zijn voorgelegd aan acht experts (Bijlage 1, Verkenning). Deze experts zijn werkzaam in onder andere community genetics, complexe genetica, klinische genetica, epidemiologie en publieke preventie. Met de experts is individueel of in duo's een gesprek gevoerd met twee leden van het projectteam. Ieder gesprek duurde ongeveer een uur en is in een verslag samengevat, dat ter controle aan de experts gestuurd is. Bij de experts is navraag gedaan naar:

- relevante ontwikkelingen rondom DNA-testen en leefstijlinterventies voor veelvoorkomende aandoeningen, en
- verwachtingen over een mogelijk aanbod van DNA-testen en leefstijlinterventie aan het publiek.

Bovendien is navraag gedaan naar welke belangrijke vraagstukken er momenteel zijn en welke stakeholders hierbij een rol kunnen spelen.

2.2 Inventarisatie: huidige ontwikkelingen

Uit het literatuuronderzoek en de gesprekken met de experts is een aantal veelvoorkomende aandoeningen naar voren gekomen waarbij relevante ontwikkelingen plaatsvinden op het gebied van DNA-testen en/of leefstijlinterventies. Hiertoe horen vier vormen van hart- en vaatziekten, drie soorten kanker, drie aandoeningen gerelateerd aan obesitas en diabetes mellitus, en drie overige aandoeningen, waaronder leeftijdsgebonden maculadegeneratie en de ziekte van Alzheimer (Tabel 1, zie Bijlage 3 voor een uitgebreid overzicht). Voor enkele van deze aandoeningen werden ook klinische interventies genoemd.

Tabel 1 Relevante aandoeningen en leefstijlfactoren uit verkenning huidige ontwikkelingen

Categorie	Specifieke aandoening
Hart- en vaatziekten	1. Familiaire hypercholesterolemie 2. Hypertrofische cardiomyopathie 3. Lang QT-syndroom 4. Hart- en vaatziekten (algemeen)
Kanker	1. Erfelijke borst- en eierstokkanker 2. Erfelijke prostaatkanker 3. Syndroom van Lynch
Obesitas en Diabetes	1. Obesitas 2. Diabetes type 1 en 2 3. MODY (<i>mature onset diabetes of the young</i>)
Overig	1. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie 2. Ziekte van Alzheimer 3. G6PD-deficientie
Leefstijl	1. Alcoholisme 2. Roken

Verder is verkend in hoeverre DNA-testen kunnen worden ingezet om het effect van een leefstijlinterventie op gezondheid te bepalen (Tabel 1). Een voorbeeld hiervan is de theoretische mogelijkheid om aan de hand van DNA-testen te voorspellen of iemand moeite zou hebben om te stoppen met roken.

Uit het literatuuronderzoek bleek dat er nog geen sterk bewijs beschikbaar is dat DNA-testen kunnen helpen om de directe effecten van leefstijlinterventies te voorspellen. De gesprekken met experts bevestigden dit. Door het gebrek aan bewijs zagen de experts weinig kansen om DNA-testen in te zetten voor het bepalen van de effectiviteit van leefstijlinterventies. Er zijn wel aanwijzingen dat specifieke genen invloed hebben op bijvoorbeeld de moeite om te stoppen met roken, maar dit was het enige voorbeeld dat genoemd werd en werd niet erg kansrijk geacht.

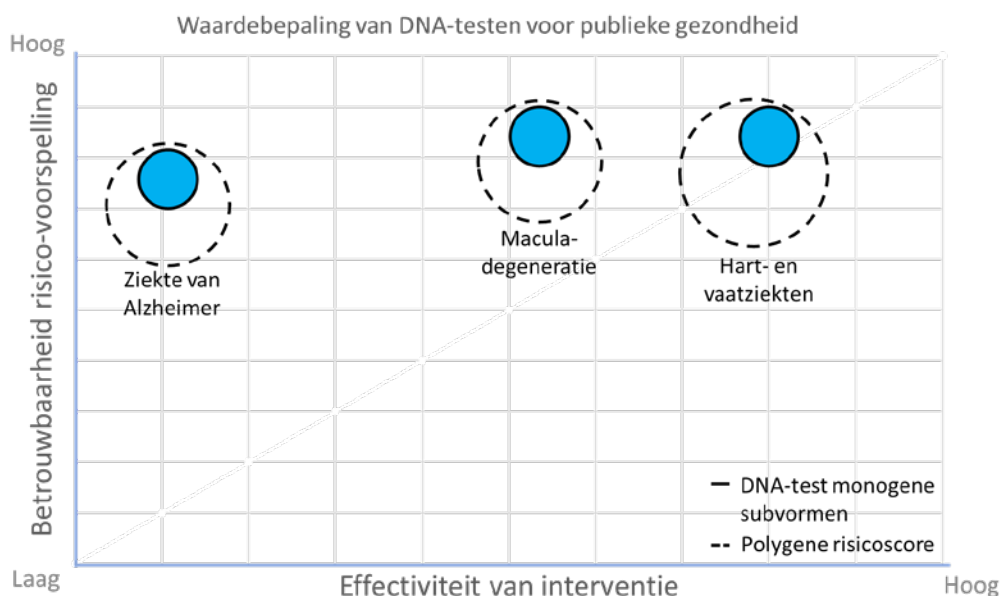
2.3 Inventarisatie: verwachte kansen

Op basis van de literatuur en expertgesprekken zijn bovengenoemde aandoeningen waarbij ontwikkelingen rondom DNA-testen plaatsvinden uiteengezet met behulp van een schatting op twee criteria: 1) de voorspellende waarde van een DNA-test en 2) de beschikbaarheid van een effectieve leefstijlinterventie (Bijlage 2). Voor een groot deel van de veelvoorkomende aandoeningen is nog geen betrouwbare DNA-test ontwikkeld die het ziekterisico goed kan voorspellen. Volgens de experts speelt leefstijl en omgeving een erg grote rol bij deze veelvoorkomende aandoeningen. Dit is waarschijnlijk een belangrijke reden voor het nog ontbreken van goed voorspellende DNA-testen.

Vervolgens zijn uit dit overzicht alleen aandoeningen geselecteerd waarvoor een goed voorspellende DNA-test beschikbaar of in ontwikkeling lijkt te zijn. Aandoeningen waarvoor de voorspellende waarde van DNA als zeer laag wordt geacht, bijvoorbeeld obesitas en diabetes mellitus type 2, zijn dan ook niet verder uitgediept. Daarnaast zijn alleen aandoeningen geselecteerd waar een leefstijlinterventie,

eventueel in combinatie met een laag-complexe medische interventie (eerstelijns zorg), ingezet kan worden. Aandoeningen waarbij alleen een complex medische interventie beschikbaar is, zoals monitoring of een operatie bij kanker zijn dus buiten beschouwing gelaten. Verder zijn aandoeningen waarbij de verwachte patiëntenpopulatie zeer klein is, en de ziekte dus niet veel voorkomt, niet verder onderzocht. Een voorbeeld hiervan is G6PD-deficiëntie⁹. Op basis van deze criteria zijn er drie (groepen van) aandoeningen gekozen (Figuur 4) waarbij kansen worden verwacht voor de inzet van DNA-testen voor persoonlijke

preventie. Het gaat om leeftijdsgebonden maculadegeneratie, (een monogene subvorm van) hart- en vaatziekten en de ziekte van Alzheimer. Een overzicht met alle aandoeningen die in de verkennende fase met experts zijn besproken, is opgenomen in de bijlagen 2 en 3.



Figuur 4 Waardebepaling van DNA-testen voor publieke gezondheid. Waardebepaling van DNA-testen voor publieke gezondheid. In hoeverre DNA-testen toegevoegde waarde hebben hangt onder andere af van de voorspellende waarde van de DNA-test om het ziekterisico te bepalen (verticale as) en de aanwezigheid van effectieve interventies (horizontale as). In het figuur wordt onderscheid gemaakt tussen een DNA-test voor monogene subvormen van een veelvoorkomende aandoening en een PRS voor een veelvoorkomende aandoening. In dit figuur wordt de PRS als aanvulling op het uitvoeren van een DNA-test voor monogene subvormen gezien.

2.3.1

Mogelijke kansrijke toepassingen

Bij een tweetal aandoeningen lijkt het inzetten van DNA-testen voor persoonlijke preventie op korte termijn (van ongeveer vijf jaar) kansrijk:

1. Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie (LMD): kansrijke DNA-test lijkt ver ontwikkeld te zijn; er zijn effectieve leefstijlinterventies bekend.

⁹ G6PD-deficiëntie komt vooral voor bij mensen uit het Midden-Oosten en veroorzaakt ernstige bloedarmoede bij het eten van tuinbonen

2. Familiaire hypercholesterolemie (FH; subvorm van hart- en vaatziekten (HVZ)): DNA-test wordt gebruikt in de zorg; effectieve leefstijlinterventies in combinatie met laag complex medisch handelen (voorschrift van cholesterolverlagers in eerstelijnszorg) zijn bekend.

Daarnaast lijkt voor één aandoening, de ziekte van Alzheimer, het inzetten van DNA-testen voor persoonlijke preventie kansrijk, maar lijken er nog veel uitdagingen te zijn:

3. De ziekte van Alzheimer (Alzheimer): DNA-varianten die bijdragen aan een verhoogd risico zijn bekend, maar er zijn nog geen bewezen effectieve leefstijlinterventies beschikbaar. Hierdoor is persoonlijke preventie op dit moment nog niet haalbaar.

Vanwege deze uitdagingen worden de kansen pas op langere termijn verwacht (ongeveer 10 jaar).

Verder bleek tijdens de inventarisatie dat polygene risicoscores (PRS) als onderwerp binnen vrijwel alle veelvoorkomende aandoeningen onderdeel uitmaken van de huidige of de te verwachte ontwikkelingen. Voor de PRS worden daarom ook kansen verwacht, zowel op lange als korte termijn:

4. PRS: er zijn veel ontwikkelingen rondom PRS voor HVZ en LMD; effectieve leefstijlinterventies zijn voor deze ziektegebieden beschikbaar. Ook voor Alzheimer wordt onderzoek gedaan naar PRS.

3 Verdieping: kansen en uitdagingen om DNA-testen in te zetten voor persoonlijke preventie

Tijdens de inventarisatie (hoofdstuk 2) zijn de huidige ontwikkelingen en verwachte kansen voor de inzet van DNA-testen voor persoonlijke preventie verkend. Vervolgens is (hoofdstuk 3) verder uitgewerkt waar de kansen en uitdagingen liggen om DNA-testen in te zetten voor persoonlijke preventie. Hiervoor zijn de vier casussen waarbij kansen worden verwacht – familiale hypercholesterolemie (FH), leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), de ziekte van Alzheimer en polygene risicoscores (PRS) – verder uitgediept.

Het scherp krijgen van de kansen en uitdagingen is belangrijk om meer inzicht te krijgen in de benodigde acties om kansen van voorspellende DNA-testen voor persoonlijke preventie te kunnen benutten. Dat werken we in dit hoofdstuk verder uit.

3.1 Methode verdieping

Om meer informatie te verzamelen over de casuïstiek in de verdiepende fase zijn eerst gesprekken gevoerd met het Oogfonds (vier experts), de Hartstichting (twee experts) en Alzheimer Nederland (één expert).

Tijdens deze gesprekken is navraag gedaan naar de ontwikkelingen en verwachtingen van een voorspellende DNA-test, beschikbaarheid van effectieve leefstijlinterventie(s), mogelijke uitdagingen voor implementatie en de te verdelen rollen en verantwoordelijkheden onder betrokken stakeholders. De experts ontvingen na het gesprek ter controle een verslag.

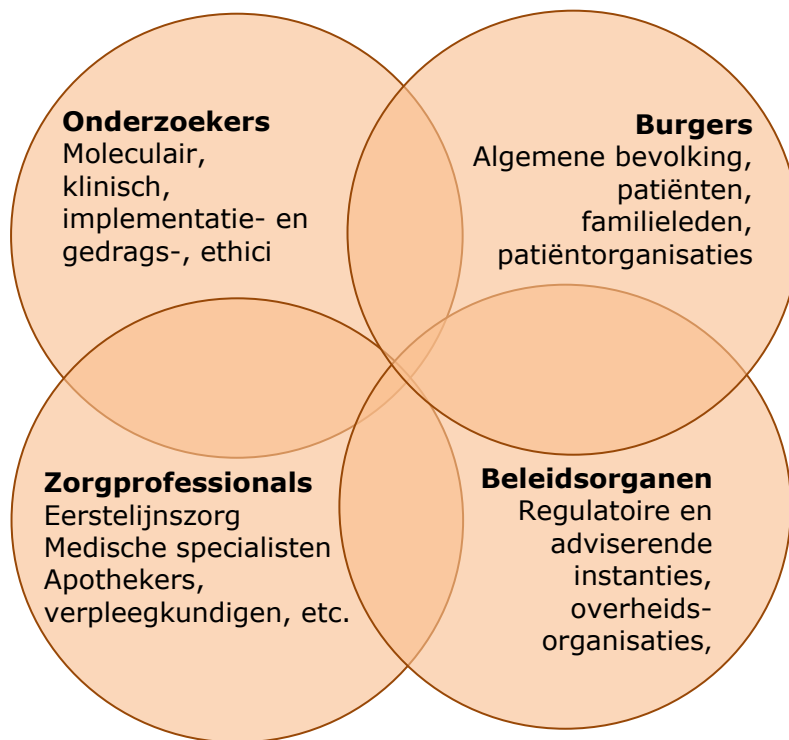
Om de kansen en uitdagingen voor verantwoorde implementatie en relevante vraagstukken verder uit te werken is een focusgroep georganiseerd. Hierbij waren dertien deskundigen aanwezig uit verschillende vakgebieden, waaronder genetica, hart- en vaatziekten, maculadegeneratie, de ziekte van Alzheimer, leefstijlinterventies en bevolkingsonderzoeken (zie Bijlage 1).

De focusgroep startte en eindigde met een plenair gedeelte en daartussen is in drie subgroepen een casus aandoening en de PRS besproken. Ook de resultaten van deze focusgroep zijn vastgelegd in een verslag en ter controle opgestuurd naar de deelnemende experts.

De volgende onderwerpen zijn besproken aan de hand van een gespreksleidraad:

- Schetsen van mogelijke scenario's van het toepassen van DNA-testen en leefstijlinterventies voor de verschillende aandoeningen.
- In kaart brengen van uitdagingen voor de verdere ontwikkeling met betrekking tot DNA-testen en leefstijlinterventies.
- Identificeren van acties, actoren, kansen en drempels voor toekomstige implementatie van DNA-testen en leefstijlinterventies.

Om de actoren en bijbehorende kansen en uitdagingen te groeperen, is in de analyse van de focusgroepen gebruik gemaakt van de onderverdeling in onderzoekers; burgers; beleidsorganen en gezondheidszorgprofessionals (Figuur 5¹⁰).



Figuur 5 Stakeholder framework. Netwerk van stakeholders die een rol spelen bij de implementatie van nieuwe medische technologieën. Figuur is aangepast van Rigter et al., 2014.¹⁰

3.2 Verdieping: inzicht in kansen en uitdagingen

Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen uit de verdieping uiteengezet. Voor een uitgebreide beschrijving van de uitkomsten, zie Bijlage 4.

3.2.1 Beperkte kansen

Doordat de kansen van preventie voor verschillende aandoeningen tijdens de focusgroep zijn verkend, bleek dat er voor veel aandoeningen vergelijkbare leefstijladviezen gelden. Bovendien werd opnieuw benadrukt dat voor de meeste veelvoorkomende aandoeningen andere factoren dan DNA een grote rol spelen. Het aanbieden van generieke leefstijlinterventies voor een bredere doelgroep zou volgens de geconsulteerde experts daarom voor een groot deel van de veelvoorkomende aandoeningen, waaronder voor preventie van de ziekte van Alzheimer, op dit moment waarschijnlijk effectiever zijn, in plaats van persoonlijk op basis van DNA. Sommige experts benoemden dat de inzet van DNA-testen mogelijk aanvullende informatie kan geven over het juiste moment in het leven waarop het opvolgen van leefstijladviezen extra nut heeft, bijvoorbeeld vanaf kinderleeftijd of bij

¹⁰ Figuur is aangepast van Rigter, T., Henneman, L., Broerse, J. E., Shepherd, M., Blanco, I., Kristoffersson, U., & Cornel, M. C. (2014). Developing a framework for implementation of genetic services: learning from examples of testing for monogenic forms of common diseases. *Journal of community genetics*, 5(4), 337-347.

risicoleeftijden voor specifieke aandoeningen. Voor sommige aandoeningen zagen de experts daarom de kans dat een voorspellende DNA-test de mogelijkheid biedt om deze leefstijladviezen tijdig aan de juiste personen te geven.

3.2.2 *Inzicht in kansen moeilijk*

De experts bespraken dat er door meerdere onderzoeksgroepen wordt ingezet op DNA-testen voor diagnostiek en preventie. Doordat er veel ontwikkelingen zijn, is het uitdagend om overzicht in de kansen van DNA-testen voor (persoonlijke) preventie te krijgen en te houden. Daarnaast neemt door de hoeveelheid aan ontwikkelingen en onderzoek, de kennis over de relatie tussen DNA en ziekte toe. Experts uit verschillende onderzoeksvelden geven aan dat er gebrek is aan onderlinge verbinding, waardoor uitwisseling van kennis en ervaring tussen de initiatieven en onderzoeksgroepen binnen verschillende ziektegebieden niet efficiënt gebeurt.

Er ligt door de versnippering van onderzoeksinitiatieven een uitdaging om deze kennis meer te centraliseren en om effectief van elkaar te leren. Het ontsluiten en toegankelijk maken van aanwezige kennis en data en het bijhouden van de ontwikkelingen op het gebied van DNA-testen werd door experts genoemd als een belangrijk aandachtspunt.

3.2.3 *Kansen te benutten voor aantal aandoeningen*

De experts bespraken de aandoeningen waarbij het inzetten van DNA-testen in combinatie met leefstijlinterventies kansrijk lijkt, waaronder familiale hypercholesterolemie (FH) en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Voor LMD en FH zijn DNA-testen ontwikkeld om het ziekterisico betrouwbaar in te kunnen schatten en zijn er specifieke leefstijlinterventies beschikbaar voor mensen met een verhoogd risico op deze aandoeningen. De interventies zijn bewezen effectiever als zij vroeg ingezet worden; voordat symptomen optreden. Dit maakt dat de experts vroege opsporing van risicopersonen, mogelijk via een voorspellende DNA-test, belangrijk en wenselijk vinden. Toch worden voor deze aandoeningen voorspellende DNA-testen op dit moment niet routinematig ingezet voor het testen van mensen zonder medische indicatie (zonder symptomen of (familiaire) voorgeschiedenis).

Voor FH en LMD gaven de experts aan dat er nog geen consensus is over hoe en wanneer de DNA-test in combinatie met het leefstijladvies het beste ingezet kan worden. De experts benoemden onder andere vragen over de voorwaarden voor de uitvoerder van de DNA-test, het definiëren van de doelgroep bij wie een DNA-test wordt uitgevoerd, en de vervolgacties na de uitslag van een DNA-test. Voor FH gaven de experts bovendien aan dat familieleden, na het vinden van de eerste FH-mutatie in de familie, via de huidige opsporingsmethode niet optimaal lijken te worden getest.

In het geval van de ziekte van Alzheimer geldt het mogelijke nut van de inzet van DNA-testen voor persoonlijke preventie in mindere mate. Er zijn risicogenen bekend voor het inzetten van een betrouwbare voorspellende DNA-test, maar persoonlijke preventie staakt doordat er geen effectieve leefstijlinterventies zijn die gepersonaliseerd ingezet kunnen worden. Experts gaven aan dat er mogelijk meer kansen zijn voor preventie van Alzheimer door onder andere gezonde cognitieve

veroudering te stimuleren in de bevolking. Daarnaast zou preventie van Alzheimer ingebed kunnen worden in bredere publieke preventieprogramma's, aangezien veel van de leefstijladviezen voor Alzheimer overeenkomen met adviezen voor onder andere hart- en vaatziekten.

3.2.4 *Belangrijke vraagstukken over nut en inzet*

Een centraal vraagstuk van de experts is de onduidelijkheid over in hoeverre het uitvoeren van een DNA-test daadwerkelijk bijdraagt aan persoonlijke preventie van een ziekte. Bovendien is er weinig kennis over hoe en wanneer je een dergelijke test het beste in kunt zetten. Er lijkt daarom onderzoek nodig om inzicht te krijgen in verschillende wetenschappelijke en praktische vraagstukken.

Bewijs voor effectiviteit en gedrag

Het is bekend dat het effect van leefstijlinterventies context- en gedragsafhankelijk is. De experts gaven echter aan dat er op dit moment nog onvoldoende wordt ingezet op onderzoek naar gedragsverandering in combinatie met DNA-testen en leefstijlinterventies. Als belangrijke uitdaging noemden zij daarom het bepalen van de juiste vorm om een DNA-test gecombineerd met een leefstijlinterventie aan te bieden.

Belangrijke vragen die meer kennis vereisen zijn onder andere in hoeverre leefstijladviezen op basis van een DNA-test (duurzaam) worden opgevolgd en welke aspecten het veranderen van gedrag stimuleren en belemmeren (gedragsonderzoek). Een voorbeeld hiervan is de impact van familiegeschiedenis op het opvolgen van preventieve leefstijlinterventies. Op dit moment is de effectiviteit van leefstijlinterventies hoofdzakelijk onderzocht in groepen waar een familielid de ziekte heeft (gehad). Volgens experts is er nog geen duidelijk bewijs of een dergelijke familiegeschiedenis de bereidheid tot het opvolgen van leefstijlinterventies beïnvloedt. Bij het uitvoeren van deze studies is het belangrijk dat er passende uitkomstmaten zijn om de effectiviteit van een interventie te kunnen bepalen.

Implementatievraagstukken

Naast vraagstukken over gedrag, benoemden de experts ook uitdagingen op gebied van implementatie. Er bestaan op dit moment onder andere vraagstukken op gebied van het verzamelen, delen en beheren van DNA-data, de vertaalslag naar de zorg, bekostiging en kennis en zelfredzaamheid van het publiek. Deze punten worden hieronder verder toegelicht.

Een uitdaging die ook onder verantwoorde implementatie geschaard kan worden heeft betrekking op de huidige DNA-databases. De experts noemden de onevenredige verzameling van DNA-data van niet-Kaukasische mensen, databeheer en het delen van data bij DNA-onderzoek als belangrijke aandachtspunten. Een aantal ethische, juridische en sociale vraagstukken gaan hiermee gepaard, zoals creëren van gelijke kansen tussen bevolkingsgroepen en het waarborgen van privacy. Er wordt op dit moment veel geleerd over hoe dit veilig en effectief gedaan kan worden. Brede initiatieven zoals het Europese '1+ Million Genomes' project kunnen bijdragen aan het stroomlijnen van

verantwoord verzamelen en delen van data, zowel van DNA-data als data van andere databronnen.

Een bijkomende uitdaging op gebied van implementatie van (voorspellende) DNA-testen voor persoonlijke preventie is de vertaalslag naar de zorg. Hieronder vallen bijvoorbeeld de aanwezige kennis en capaciteit onder zorgprofessionals, maar ook het vinden van een passend bekostigingsmodel voor polygene risicoscores.

De experts verwachten dat het inzetten van DNA-testen gecombineerd met leefstijlinterventies van toepassing is op meerdere takken in de (publieke) gezondheidszorg en daarom inzet van verschillende zorgprofessionals vereisen. Tijdens de focusgroep werd aangegeven dat niet alle zorgprofessionals voldoende op de hoogte zijn van de mogelijkheid van inzet van DNA-testen gecombineerd met leefstijlinterventies, zeker als dit de relatief nieuwe PRS betreft.

Verder gaven de experts aan dat de huidige capaciteit van klinisch genetische centra wellicht niet toereikend is. Enerzijds om de vraag van extra educatie en mogelijk intercollegiaal overleg aan te kunnen, anderzijds voor consulten aan patiënten die een verhoogd risico hebben. Daarnaast lijkt de zorg niet ingericht op het op grote schaal uitvoeren van voorspellende DNA-testen en leefstijlinterventies. Zo vergoeden zorgverzekeraars voorspellende DNA-testen op basis van PRS op dit moment niet en zijn DNA-testen voorbehouden aan klinisch genetische laboratoria van universitair medische centra. De onderzoeksgroepen in ziekenhuizen die zich richten op het onderzoeken van de kansen van PRS, krijgen dit niet vergoed door de zorgverzekeraars. Hierdoor wordt de inzet van PRS bij mogelijk toekomstige patiënten bemoeilijkt. Bovendien kan het inzetten van een DNA-test hoge kosten met zich mee brengen als deze voor veel mensen uitgevoerd worden. Zeker als er gebruik gemaakt wordt van een brede analyse door middel van sequensen van het DNA. Om voorspellende DNA-testen in te kunnen zetten voor verbetering van persoonlijke en publieke gezondheid, zijn betere inzichten in (kosten)effectiviteit noodzakelijk.

Een andere uitdaging voor implementatie die experts noemden, is dat er over het algemeen weinig kennis onder het publiek is over DNA-testen en (persoonlijke) preventie. Bestaande websites die voorlichting geven over DNA-testen gaan vooral over diagnostiek, zoals Erfocentrum of huisartsengenetica. Hierdoor kunnen keuzes over het wel of niet inzetten van DNA-testen voor persoonlijke preventie of hoe de uitkomsten van een DNA-test leefstijlinterventies ondersteunen niet altijd goed geïnformeerd gemaakt worden.

Bij brede inzet van leefstijladvies in de zorg of preventie voor veelvoorkomende aandoeningen geven experts bovendien aan dat het belangrijk is het vermogen van zelfredzaamheid bij de burger in acht te nemen. De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) heeft in dit kader het rapport 'Weten is nog geen doen' uitgebracht.¹¹ In dit rapport wordt aandacht gevraagd voor het belang van niet-cognitieve vermogens onder burgers, zoals doelen stellen, in actie komen en volhouden.

¹¹ Bron: <https://www.wrr.nl/publicaties/rapporten/2017/04/24/weten-is-nog-geen-doen>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

4 Conclusies en aanbevelingen

In deze verkenning staat de vraag centraal of DNA-testen kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen. Het RIVM heeft verkend wat ontwikkelingen, kansen en uitdagingen zijn van de inzet van DNA-testen voor persoonlijke preventie. Hierbij is gekeken voor welke veelvoorkomende aandoeningen er al betrouwbare voorspellende DNA-testen zijn, met een focus op aandoeningen die met leefstijlinterventies voorkomen kunnen worden. Hieronder geven we de conclusies. Op basis van deze conclusies geven we een aantal aanbevelingen.

4.1 Conclusies

4.1.1 *Nog weinig bewijs, maar veel ontwikkelingen*

Uit de verkenning blijkt dat er op dit moment weinig bewijs beschikbaar is dat DNA-testen kunnen helpen het ziekterisico van veelvoorkomende aandoeningen betrouwbaar te bepalen. Ook is er op dit moment weinig bewijs dat het personaliseren van leefstijlinterventies op basis van een DNA-test effectief bijdraagt aan gezondheidsverbetering. Op dit moment lijken daarom voor de meeste aandoeningen DNA-testen niet substantieel te kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie.

Er wordt door veel onderzoeksgroepen ingezet op de ontwikkeling van DNA-testen om het risico op verschillende aandoeningen te voorspellen. Echter, voor de meeste veelvoorkomende aandoeningen (zoals obesitas en diabetes mellitus type II) is de meerwaarde van het gebruik hiervan voor het gepersonaliseerd inzetten van leefstijlinterventies onzeker. Volgens de experts speelt genetische aanleg maar een beperkte rol bij deze aandoeningen. DNA-testen hebben hierdoor op dit moment vaak weinig tot geen toegevoegde waarde bij het identificeren van hoog-risicogroepen. Bewijs voor het bestaan van goed voorspellende DNA-testen is er voor een groot deel van de veelvoorkomende aandoeningen momenteel niet of wordt nog verzameld.

Bovendien blijkt dat veel leefstijlinterventies (zoals niet roken, voldoende bewegen en gezond eten) voor veel aandoeningen erg algemeen zijn. Het aanbieden van algemene leefstijlinterventies aan een bredere doelgroep is op dit moment voor de meeste veel voorkomende aandoeningen daarom waarschijnlijk effectiever, in plaats van persoonlijk op basis van DNA.

4.1.2 *Ontwikkelingen, kansen en uitdagingen verschillen per aandoening*

Het inzetten van DNA-testen om het risico op veelvoorkomende aandoeningen te bepalen heeft alleen nut wanneer de DNA-test goed genoeg het ziekterisico kan voorspellen. Daarnaast moeten er leefstijlinterventies zijn die dit ziekterisico en daarmee de ziektelast kunnen verlagen in een specifieke hoog-risico populatie. De ontwikkelingen op het gebied van DNA-testen om ziekterisico te voorspellen en de beschikbaarheid van leefstijlinterventies verschilt tussen de veelvoorkomende aandoeningen (zie bijlagen 2 en 3).

Hierdoor verschillen ook de kansen en uitdagingen voor persoonlijke preventie per aandoening.

4.1.3 *Kansen voor LMD, FH en Alzheimer*

Voor een aantal (erfelijke subvormen van) veelvoorkomende aandoeningen zijn er wel kansen om voorspellende DNA-testen in te zetten voor persoonlijke preventie op korte termijn.

Dit blijkt vooral relevant voor de aandoeningen leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) en familiale hypercholesterolemie (FH). Voor LMD en FH zijn DNA-testen ontwikkeld om het ziekterisico betrouwbaar in te kunnen schatten. Ook zijn specifieke leefstijlinterventies beschikbaar voor mensen met een verhoogd risico op deze aandoeningen. De interventies zijn bewezen effectiever als zij vroeg ingezet worden; voordat symptomen optreden. Dit maakt dat vroege opsporing van risicopersonen belangrijk is, mogelijk via een voorspellende DNA-test.

In het geval van de ziekte van Alzheimer worden er weinig kansen voor persoonlijke preventie gezien doordat er geen leefstijlinterventies zijn die effectief gepersonaliseerd ingezet kunnen worden. Volgens de experts zijn er al wel DNA-testen ontwikkeld om het ziekterisico te voorspellen. Zij gaven aan dat er mogelijk meer kansen zijn voor preventie van Alzheimer door gezonde cognitieve veroudering te stimuleren in de bevolking.

4.1.4 *Uitdagingen voor DNA-testen en persoonlijke leefstijlinterventies*

Er bestaan er nog veel vraagstukken over de manier waarop DNA-testen het beste kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie. Er mist belangrijke kennis op gebied van gedrag en implementatie.

Het is bijvoorbeeld onbekend hoe effectief de inzet van gepersonaliseerde leefstijlinterventies is in een populatie die niet op basis van medische indicatie – symptomen of familiegeschiedenis – opgespoord is. Zo is er meer kennis nodig over de manier waarop DNA-testen het beste kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie van bijvoorbeeld LMD en FH. Er is nog gebrek aan inzicht in welke specifieke (gepersonaliseerde) leefstijlinterventies bewezen effect hebben op het voorkomen van een bepaalde aandoening en wat de meerwaarde is van het uitvoeren van een DNA-test. Vaak is bovendien alleen het aanbieden van een leefstijlinterventie niet optimaal en is een combinatie met een laag complexe medische interventie wenselijk, zoals supplementen of eerstelijnszorg. Dit geldt bijvoorbeeld voor het voorschrijven van cholesterolverlagers bij FH.

Een andere uitdaging om de eventuele kansen van DNA-testen voor persoonlijke preventie te kunnen benutten is efficiënte uitwisseling van kennis tussen onderzoeksgroepen en het bijhouden van de ontwikkelingen op gebied van DNA-testen voor persoonlijke preventie. Er vinden namelijk veel ontwikkelingen plaats in het onderzoek bij verschillende onderzoeksgroepen (zie 4.1.2), maar de kennis die hierbij wordt opgebouwd blijft volgens de experts versnipperd.

Bovengenoemde uitdagingen belemmeren momenteel het verkrijgen van inzicht in waar de specifieke kansen liggen om DNA-testen in de toekomst effectief in te zetten voor persoonlijke preventie van veelvoorkomende aandoeningen.

4.2 Aanbevelingen

Op basis van de door de experts genoemde aandachtspunten en onze conclusies is een aantal aanbevelingen geformuleerd. Deze aanbevelingen worden gegeven om de mogelijke gezondheidswinst door het inzetten van DNA-testen tijdig te kunnen duiden en hier adequaat op te kunnen handelen. Bij de aanbevelingen wordt kort aangegeven welke stakeholdergroepen uit Figuur 5 hier in ieder geval een rol kunnen spelen.

Hieronder worden de aanbevelingen voor de korte termijn beschreven (0-5 jaar). Daarna geven we een beknopte schets van algemenere aanbevelingen die met name gelden voor de langere termijn.

4.2.1 *Monitoren van ontwikkelingen*

Er wordt door veel onderzoeksgroepen ingezet op het ontwikkelen en toepassen van DNA-testen voor diagnostiek en preventie. Voor de veelvoorkomende aandoeningen waarbij het inzetten van DNA-testen en leefstijlinterventies voor persoonlijke preventie (nog) geen toegevoegde waarde lijkt te hebben, waaronder de ziekte van Alzheimer, adviseert het RIVM om de ontwikkelingen in het veld te monitoren. Doordat er veel ontwikkelingen zijn, is het wenselijk om monitoring op korte termijn te starten. Hierdoor kunnen kansen voor DNA-testen en persoonlijke preventie tijdig worden geduid. Stakeholdergroepen die hierbij een rol kunnen spelen zijn onderzoekers, zorgprofessionals, burgers, en beleidsorganen.

4.2.2 *Gedrags- en implementatieonderzoek*

Een belangrijke vraag die uit de verkenning naar voren kwam, is in hoeverre leefstijlinterventies effectief zijn als deze ingezet worden na het vaststellen van een verhoogd genetisch risico in een gezonde populatie zonder familiegeschiedenis. Aangezien deze vraag geldt voor DNA-testen en leefstijlinterventies in brede zin, beveelt het RIVM aan om gedrags- en implementatieonderzoek in dit veld te stimuleren. Deze actie kan op korte termijn gestart worden, maar zal door de hoeveelheid aan openstaande vraagstukken naar verwachting pas op langere termijn tot nieuwe inzichten leiden. Voor het stimuleren, opzetten en uitvoeren van onderzoek zullen met name beleidsorganen en onderzoekers een rol moeten spelen. Hieronder worden relevante vraagstukken verder toegelicht.

Gedragsonderzoek

In hoeverre DNA-testen effectief kunnen bijdragen aan persoonlijke preventie creëert vraagstukken op gebied van gedragsonderzoek. Denk hierbij aan redenen voor het volhouden of vroegtijdig stoppen met (gepersonaliseerde) leefstijlinterventies op basis van DNA, of het effect van het ontvangen van een genetisch risicoprofiel op gedrag.

Partijen die onder andere een rol spelen in dit vakgebied zijn ZonMW (faciliteren van onderzoek) en RIVM Gezond Leven (ontsluiten van kennis over leefstijlinterventies). Studies met deze insteek kunnen informatie opleveren over de effectiviteit van leefstijlinterventies na het vaststellen van een hoog genetisch risico. Het is van belang dat gedragsonderzoekers vaker ingezet worden in het onderzoeksveld van DNA-testen en (preventieve) leefstijlinterventies.

Implementatieonderzoek

Een vergelijkbare vraag speelt voor implementatieonderzoek. Op welke manier kunnen DNA-testen verantwoord ingezet worden voor veelvoorkomende aandoeningen? Het RIVM beveelt ook in dit veld aan om onderzoek te stimuleren, zodat inzicht in ethische, juridische en sociale implicaties (ELSI) wordt vergoed. Zo leven er bij het uitvoeren van DNA-testen vragen als hoe om te gaan met het recht op niet-weten, geïnformeerde keuze, het veilig opslaan en eventueel delen van DNA-data. Gecombineerde kennis van de voorspellende waarde van DNA-testen, de effectiviteit van leefstijlinterventies en inzicht in ELSI kunnen vervolgens beleidskeuzes ondersteunen.

PRS gelden als een specifieke groep van DNA-testen. Op dit moment wordt er vooral onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde en de betrouwbaarheid van PRS. Echter, implementatieonderzoek kan zich ook richten op de manier waarop PRS kunnen worden ingezet in de (publieke) zorg en welke voorwaarden hiervoor gelden.

Implementatieonderzoek: kosteneffectiviteit

Een ander relevant onderwerp voor implementatieonderzoek is het uitvoeren van kosten-effectiviteitstudies en het onderzoeken van passende bekostigingsmodellen. Dit is belangrijk voor het bepalen van het nut van voorspellende DNA-testen en PRS voor publieke gezondheid¹² en deze informatie is onder andere noodzakelijk voor beslissingen rondom inzet en bekostiging van de DNA-testen.

Implementatieonderzoek: informatievoorziening keuzes DNA-testen

Om zowel burgers als professionals te ondersteunen in keuzes rondom DNA-testen en leefstijlinterventies om gezondheid te bevorderen, raadt het RIVM aan om onder andere in te zetten op kennis, en informatievoorziening en betrekken van het publiek. Bestaande websites, waaronder de website van Erfocentrum¹³ en Huisarts en genetica¹⁴, gaan namelijk vooral over voorlichting rondom DNA-testen in de zorg. Hierbij is het belangrijk de zelfredzaamheid van de burger in acht te nemen, zoals de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) heeft toegelicht in het rapport 'Weten is nog geen doen'.¹⁵

Welke ondersteuning op gebied van educatie en capaciteit nodig is voor professionals en hoe deze ingevuld kan worden, kan verder uitgezocht en uitgewerkt worden. Hierbij is aandacht nodig voor de rol en capaciteit

¹² Rapport PHG foundation over het klinische nut van PRS: <https://www.phgfoundation.org/media/35/download/polygenic-scores-and-clinical-utility.pdf?v=1&inline=1>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

¹³ Bron: <https://www.erfelijkheid.nl>

¹⁴ Bron: <https://www.huisartsengenetica.nl>

¹⁵ Bron: <https://www.wrr.nl/publicaties/rapporten/2017/04/24/weten-is-nog-geen-doen>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

van de klinisch genetische centra. Daarnaast worden keuzes rondom het benutten van DNA-testen nu belemmerd door onduidelijkheden over bekostiging van de DNA-testen. Mogelijk kan dit verduidelijkt worden door het ontwikkelen en communiceren van eenduidige beroepsstandaarden. Bij dit onderzoek zullen (naast onderzoekers en beleidsorganen) burgers, patiënten en beroepsverenigingen betrokken moeten worden.

4.2.3 *Onderzoekspilots voor FH en LMD*

Voor de specifieke aandoeningen waarvoor kansen van DNA-testen op korte termijn nuttig kunnen zijn voor persoonlijke preventie, waaronder FH en LMD, kan het uitvoeren onderzoekspilots belangrijke inzichten verwerven. In deze onderzoekspilots staan de DNA-test en leefstijlinterventie centraal, eventueel gecombineerd met een laag complexe medische interventie. Het opzetten van deze onderzoekspilots geeft de mogelijkheid om het eerdergenoemde gedrags- en implementatieonderzoek uit te voeren voor deze specifieke aandoeningen en eventuele praktijkervaring te benutten. Het vormgeven van onderzoekspilots biedt bovendien de mogelijkheid om samen met verschillende stakeholders na te denken over acties en voorwaarden voor veilige en effectieve inzet van DNA-testen.

Vraagstukken over de voorwaarden voor het inzetten van DNA-testen voor persoonlijke preventie gaan onder andere over voorwaarden voor de uitvoerder, het definiëren van de doelgroep bij wie een DNA-test wordt uitgevoerd, en de vervolgacties na de uitslag van een DNA-test. Ook prioritering van verschillende onderzoeksactiviteiten en directe beleidsimplicaties kunnen dan verder met het veld verkend worden. Financiering van dergelijke onderzoekspilots kan potentieel plaatsvinden via (bestaande) onderzoeksprogramma's van bijvoorbeeld ZonMW (denk aan programma's zoals vroege opsporing en leefstijlgeneeskunde). De inzichten uit deze pilots, kunnen met het veld afgestemd worden, ook met het oog op uitwisseling van kennis (zie 4.2.4).

De verwachting is dat grootschalige toepassing van DNA-testen voor persoonlijke preventie, mede door de hierboven beschreven vraagstukken, nog even op zich laat wachten. Experts geven aan dat in de huidige opsporingsmethoden voor FH en wellicht ook LMD in de tussentijd ook kansen liggen om cascadescreening te optimaliseren. Een groot aantal familieleden wordt op dit moment nog niet getest nadat er een eerste mutatie in de familie is gevonden. Het is daarom belangrijk om de huidige aanpak te evalueren.

4.2.4 *Bevorderen uitwisseling kennis en data*

Om de versnippering in kennis te verkleinen, beveelt het RIVM aan om samen met verschillende stakeholders de benodigde stappen voor het optimaal benutten van DNA-testen in kaart te brengen. Hiervoor is bevordering van kennis- en data uitwisseling en verbinding belangrijk tussen onder andere onderzoekers, beleidsorganen, zorgprofessionals, burgers en patiënten(verenigingen). Naast monitoring en stimulering van onderzoek is kennisuitwisseling een actie die op korte termijn kan worden gestart. De verwachting is dat dit ervoor zorgt dat het ontwikkelen, signaleren en duiden van kansen versnelt. Als onderdeel hiervan kunnen bijvoorbeeld de uitdagingen en aanbevelingen uit dit rapport met het veld getoetst en verder aangescherpt worden.

Belangrijk is dat hierbij een breed veld betrokken wordt, bijvoorbeeld met ethici en gedragsonderzoekers.

Gesprekken met betrokken stakeholders en deelnemers van initiatieven kunnen verder helpen met het in kaart brengen van belangrijke partijen en nodige stappen voor meer verbinding en kennisuitwisseling. Het bevorderen van gesprekken tussen stakeholders en onderzoeksgroepen kan mede stimulerend zijn voor het delen van uitkomsten, (DNA-)data en andere kennis en geleerde lessen tussen ziektegebieden. Door deze gesprekken vorm te geven kan verkend worden hoe ontwikkelingen en onderzoeken op elkaar afgestemd kunnen worden en tot effectieve uitkomsten kunnen leiden. Mogelijk hebben de geleerde lessen niet alleen betrekking op kennis over het verband tussen DNA en gezondheid, maar ook over implementatie en effectief inzetten van leefstijlinterventies. Ter inspiratie kan internationaal verkend worden hoe andere landen afstemming van rollen, activiteiten en doelen benaderen, zoals de recent verschenen *genomics* strategie uit het Verenigd Koninkrijk, met onder andere veel aandacht voor PRS¹⁶. Hier lijkt een rol weggelegd voor beleidsorganen, onderzoekers, zorgprofessionals en burgers.

4.2.5 *Algemene aanbevelingen/langere termijn*

Het is bij toekomstig onderzoek wenselijk de DNA-data en kennis over DNA van mensen met niet-Kaukasische achtergrond te vergroten. Dit wordt door experts als een belangrijke stap gezien omdat er minder data en kennis over deze bevolkingsgroepen beschikbaar is. Door onderzoek in deze bevolkingsgroepen te stimuleren, kan meer betrouwbare informatie over ziekterisico worden opgebouwd en benut in alle bevolkingsgroepen. Hierdoor kan ongelijkheid tussen bevolkingsgroepen voorkomen of verminderd worden.

Afhankelijk van de ontwikkelingen in de komende jaren en uitkomsten uit onderzoek - inclusief eventuele onderzoekspilots -, vindt het RIVM het van belang dat algemene lessen hieruit op de middellange termijn (5-10 jaar) opnieuw in kaart worden gebracht. Op basis hiervan kunnen dan, waar nodig, bijvoorbeeld verdere voorwaarden en richtlijnen worden ontwikkeld voor het inzetten van DNA-testen voor persoonlijke preventie. Hierbij zal o.a. aandacht moeten zijn voor ethische, juridische en sociale aspecten bij gebruik van en communicatie over risicoscore's. Tegelijkertijd beveelt het RIVM aan de ontwikkelingen op het gebied van polygene risicoscore's voor veelvoorkomende aandoeningen en ook eventuele nieuwe kansen voor persoonlijke leefstijlinterventies voor o.a. de ziekte van Alzheimer te blijven monitoren. Op de lange termijn (>10 jaar) kan dan overwogen worden of op basis van eventueel nieuw verzameld bewijs er nog acties nodig zijn voor optimale inzet van DNA-testen voor persoonlijke preventie. Hierbij is aandacht voor bovenstaande vraagstukken rondom de voorwaarden voor het inzetten van DNA-testen van belang en blijft de rol van DNA op het effect van leefstijlinterventies voor veelvoorkomende aandoeningen een centraal vraagstuk.

¹⁶ Bron: <https://www.gov.uk/government/publications/genome-uk-the-future-of-healthcare>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

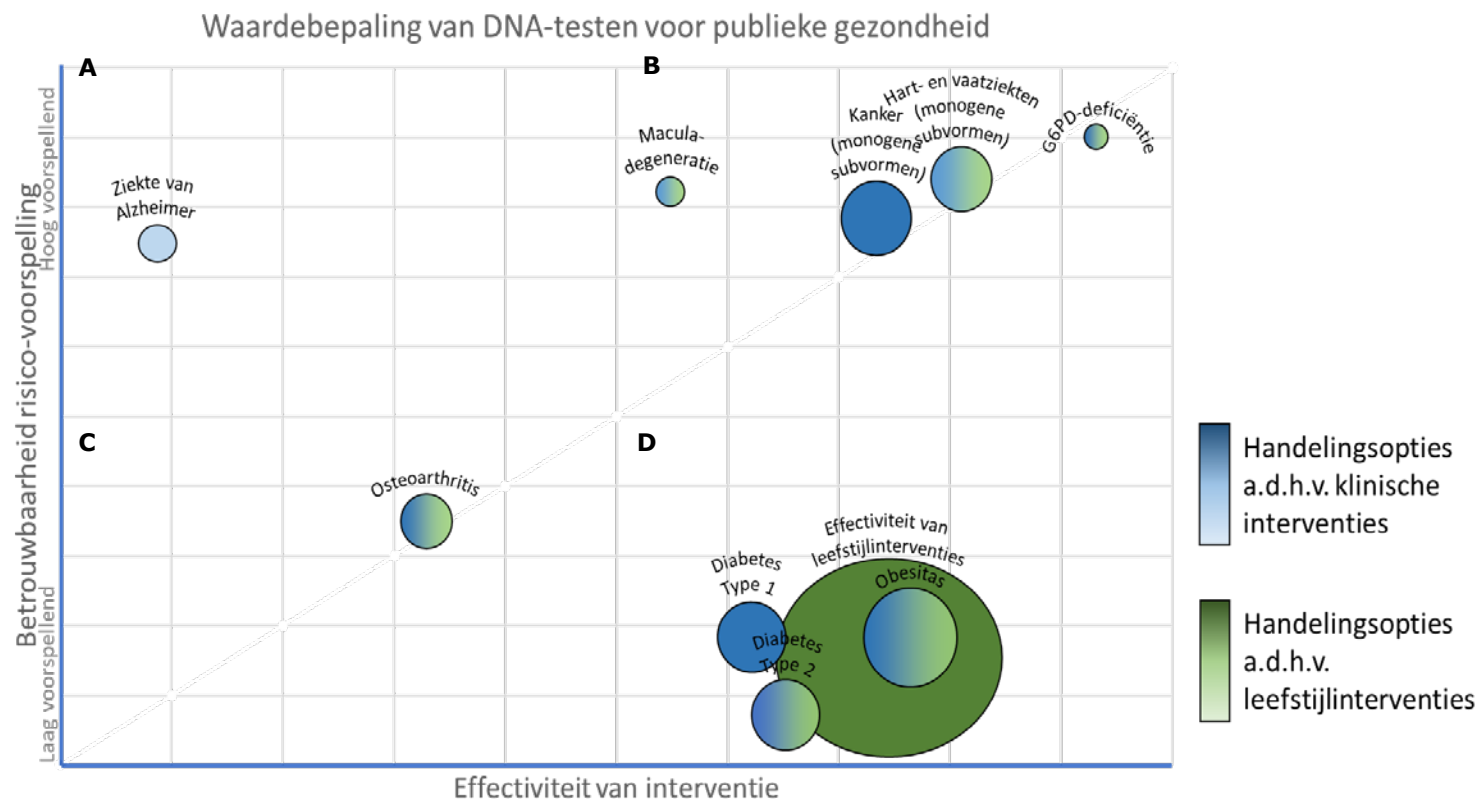
Bijlage 1 Geraadpleegde deskundigen

Tabel 2 Geraadpleegde deskundigen

Geraadpleegde expert	Expertise	Affiliatie	Betrokken onderdeel
<i>Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie</i>			
Prof. Anneke den Hollander	Moleculaire Oogheelkunde	Radboudumc	Hoofdstuk 3: Contact Oogfonds; Focusgroep
Prof. Caroline Klaver	Genetische epidemiologie en leefstijlinterventies	ErasmusMC	Hoofdstuk 3: Contact Oogfonds; Focusgroep
Dr. Lonneke Haer-Wigman	Laboratoriumspecialist klinische genetica	Radboudumc	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Drs. Sheila Backus, PhD kandidaat	Leefstijlinterventie bij maculadegeneratie	ErasmusMC	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Mw. Margaret Allin	Lid Maculacommissie bij het Oogfonds, Voormalig bestuurslid Macula Vereniging, Adviescommissie Maculadegeneratie	Oogfonds	Hoofdstuk 3: Contact Oogfonds
Mw. Petra de Wal	Manager projecten	Oogfonds	Hoofdstuk 3: Contact Oogfonds
<i>Hart- en vaatziekten</i>			
Dhr. Dennis Boor	FH; bestuurslid LEEFH	LEEFH	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Drs. Shirin Ibrahim, PhD kandidaat	Screening en detectie van en FH	AMC	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Prof. Kees Hovingh	Internist; Genetica en cardiovasculaire aandoeningen; Identificatie en behandeling van FH	AMC	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Prof. Erik Stroes	Internist; vasculaire geneeskunde; bestuurslid LEEFH	AMC	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Dr David Smeekes	Medisch beleidsadviseur	Hartstichting	Hoofdstuk 3: Contact Hartstichting
Dr. Ineke van Dis	Senior beleidsadviseur	Hartstichting	Hoofdstuk 3: Contact Hartstichting
<i>Ziekte van Alzheimer</i>			
Dr. Joukje Oosterman	Gezonde cognitieve veroudering; en leefstijl; neuropsychologie	Radboud universiteit	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Dr. Sebastiaan Köhler	Neuropsycholoog en epidemioloog; risicopredictie en preventie van dementie Alzheimer Centrum Limburg	Maastricht University	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Dhr. Dinant Bekkenkamp	Teamleider wetenschappelijk onderzoek	Alzheimer Nederland	Hoofdstuk 3: Contact Alzheimer Nederland

Geraadpleegde expert	Expertise	Affiliatie	Betrokken onderdeel
<i>Genetica</i>			
Prof. André Uitterlinden	Complexe genetica; GWAS; PRS: projectleider GOALL (Genotyping on all patients)	ErasmusMC	Hoofdstuk 2 en 3: Inventarisatie; Focusgroep
Prof. Maurice Zeegers	Complexe genetica en epidemiologie; ontwikkeling van DNA-testen	Maastricht University	Hoofdstuk 3: Focusgroep
Dr. Philip Jansen	Klinisch geneticus; PRS	VUmc	Hoofdstuk 2 en 3: Inventarisatie ; Focusgroep
Prof. Martina Cornel	Community Genetics en Public Health Genomics	VUmc	Hoofdstuk 2: Inventarisatie
Prof. Cecile Janssens	Translationele epidemiologie; translatie van genomics onderzoek naar kliniek en publieke gezondheid	Emory University Atlanta	Hoofdstuk 2: Inventarisatie
Dr. Henk van Kranen	Moleculaire biologie; Nutrigenomics; Carcinogenese	RIVM, V&Z	Hoofdstuk 2: Inventarisatie
Dr. Martijn Dollé	Gezonde veroudering; gen-dieet interactie	RIVM, GZB	Hoofdstuk 2: Inventarisatie
<i>Bevolkingsonderzoek</i>			
Drs. Arjan Lock	Arts Maatschappij en Gezondheid; Medisch adviseur bevolkingsonderzoeken	RIVM, CvB	Hoofdstuk 3: Focusgroep
<i>Preventie</i>			
Dr. Ilse Storm	Programmacoördinator gezonde gemeente; integraal gezondheidsbeleid	RIVM, VVG	Hoofdstuk 2: Inventarisatie
Dr. Djoeke van Dale	Loket gezond leven; coördinator kwaliteit interventies	RIVM, CGL	Hoofdstuk 2: Inventarisatie

Bijlage 2 Overzichtsfiguur waardebeoordeling DNA-testen



Figuur 7 Overzichtsfiguur waardebeoordeling DNA-testen. De waarde voor het inzetten van DNA-testen is uiteengezet met behulp van een schatting op twee criteria: 1) de voorspellende waarde van een DNA-test (hoog: kwadrant A en B; laag: kwadrant C en D) en 2) de beschikbaarheid van een effectieve leefstijlinterventie (hoog: kwadrant B en D; laag: kwadrant A en C). De mate van beschikbare klinische handelingsopties (blauw) en leefstijlinterventies (groen) wordt weergegeven aan de hand van de desbetreffende kleurintensiteit, waarbij een donkere kleur een grotere mate van mogelijke interventies weerspiegelt.

Bijlage 3 Overzichtstabel aandoeningen verkennende fase

Tabel 3 Overzichtstabel aandoeningen verkennende fase

Aandoening	Toelichting	Patiëntpopulatie*	DNA-test	Beschikbaarheid interventie
Hart- en vaatziekten				
<i>Familiaire hypercholesterolemie</i>	Erfelijke vorm van verhoogde cholesterolwaarden	Prevalentie totale bevolking: $\pm 1:250^1$	Diagnostische test beschikbaar	Bewezen effectieve medische en leefstijlinterventies beschikbaar
<i>Hypertrofische cardiomyopathie</i>	Verdikking van de hartspier, 90% van de patiënten heeft een mutatie	Prevalentie totale bevolking: $\pm 1:500^1$	Diagnostische test beschikbaar	Effectieve medische en matig effectieve leefstijlinterventies beschikbaar
<i>Lange QT-syndroom</i>	Erfelijke vorm van hartritmestoornis	Prevalentie totale bevolking: $\pm 1:2000^1$	Diagnostische test beschikbaar	Effectieve medische en matig effectieve leefstijlinterventies beschikbaar
<i>Hart- en vaatziekten (algemeen)</i>	Verzamelnaam voor aandoeningen die betrekking hebben op het hart en de bloedvaten	Prevalentie totale bevolking: 1,7 miljoen	PRS wordt onderzocht	Bewezen effectieve medische en leefstijlinterventie beschikbaar
Kanker				
<i>Erfelijke borst- en eierstokkanker</i>	Erfelijkheid wordt geschat een rol te spelen in 5-10% van de mensen met borstkanker, en 10% van de vrouwen met eierstokkanker	Incidentie vrouwelijke bevolking: - borstkanker: $\pm 14.940^2$ - eierstokkanker: $\pm 1.292^2$	Diagnostische DNA-test beschikbaar, PRS wordt onderzocht	Medische interventies beschikbaar, DNA-testen kunnen helpen met verbeterde screening en vroegere behandeling
<i>Erfelijke prostaatkanker</i>	Erfelijkheid wordt geschat een rol te spelen in 40-50% van de gevallen	Prevalentie mannelijke bevolking: $\pm 1:100$		
<i>Lynch syndroom</i>	Meest voorkomende erfelijke vorm van darm- en baarmoederkanker	Incidentie: jaarlijks 400 nieuwe diagnoses ³		

Aandoening	Toelichting	Patiëntpopulatie*	DNA-test	Beschikbaarheid interventie
Obesitas en diabetes mellitus				
<i>Obesitas</i>	Overgewicht, geldend bij een BMI ≥ 30	Prevalentie totale bevolking: 14,7% heeft overgewicht (≥ 18 jaar)	PRS wordt onderzocht	Bewezen medische en leefstijlinterventies beschikbaar
<i>Diabetes mellitus type 1 & 2</i>	Chronische stofwisselingsziekte die gepaard gaat met te hoge bloedglucose levels, erfelijkheid kan een rol spelen	Prevalentie totale bevolking: 1,1 miljoen, 9% hiervan hadden type 1	Type 1: Diagnostische DNA-test beschikbaar Type 2: Geen DNA-test ontwikkeld	Type 1: Medische interventies beschikbaar Type 2: Effectieve leefstijlinterventies beschikbaar
<i>MODY (mature onset diabetes of the young)</i>	Erfelijke vorm van suikerziekte, vooral onder jongeren	Geschatte prevalentie totale bevolking: ± 20.000 ⁴	Diagnostische DNA-test beschikbaar	Medische interventie beschikbaar
Overige aandoeningen				
<i>G6PD-deficiëntie</i>	Verminderde bescherming van rode bloedcellen, leidend tot een verhoogd risico op bloedarmoede	Prevalentie wereldwijd: ± 400 miljoen	Diagnostische DNA-test beschikbaar	Bewezen effectieve leefstijl- en medische interventies beschikbaar
<i>Ziekte van Alzheimer</i>	Neurodegeneratieve ziekte	Prevalentie totale bevolking: $\pm 177.00-189.00$ ⁵	Diagnostische DNA-test beschikbaar, PRS in onderzoek setting ontwikkeld	Geen onomstotelijk bewijs voor effectiviteit van leefstijlinterventie
<i>Leeftijdgebonden maculadegeneratie</i>	Aandoening waarbij het gezichtsvermogen geleidelijk minder wordt	Prevalentie totale bevolking bekend bij de huisarts: ± 134.600	PRS is binnenkort beschikbaar voor uitvoering	Bewezen effectieve leefstijl- en medische interventies beschikbaar
Genetische aanleg voor gedrag en leefstijl			Bewezen rol genetica	Mogelijke handelingsopties
<i>Alcoholisme</i>	Genetica zou een rol kunnen spelen bij het ontstaan van alcoholisme en de moeite om te stoppen met roken	8,5% van de bevolking boven de 18 jaar drinkt overmatig alcohol (≥ 21 glazen/week) 21,7% van de bevolking rookt (≥ 18 jaar)	Genetica lijkt een kleine rol te spelen, maar geen DNA-test beschikbaar. PRS wordt onderzocht	Eventueel persoonlijk advies, gerichte coaching of medicatie

* Gegeven cijfers gaan over de Nederlandse bevolking in 2019, tenzij anders vermeld. Deze cijfers zijn afkomstig van volksgezondheidenzorg.info, tenzij anders vermeld.

¹ Cijfers afkomstig van erfelijkheid.nl; ² Cijfers afkomstig van kwf.nl

³ Bron: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/huisartsenbrochure_lynch_syndroom.pdf

⁴ Bron: https://www.dvn.nl/wat-is-diabetes/andere-typen-diabetes/mody?qclid=EA1aIQobChMIxZ_7o4rB7QIVGdN3Ch3ArwlnEAAYASAAEqJLkFD_BwE

⁵ Het aantal personen met dementie in 2016 in Nederland wordt geschat tussen de 254.000-270.000, ongeveer 70% van deze mensen hebben de ziekte van Alzheimer.

Bijlage 4 Bevindingen focusgroep: verdieping van kansen, uitdagingen en aandachtspunten voor FH, LMD, Alzheimer en PRS

Hieronder worden de bevindingen uit de focusgroep om DNA-testen in te zetten voor persoonlijke preventie langsgelopen. De experts hebben de ontwikkelingen besproken, waarbij voor alle aandoeningen de kansen, maar ook de uitdagingen en aandachtspunten per aandoening zijn behandeld. Bij alle aandoeningen is de inzet van de polygene risicoscore besproken.

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)

In Nederland waren er in 2018 ongeveer 133.000 mensen met LMD bekend bij de huisarts¹⁷. In de focusgroep werd benoemd dat ongeveer 100.000 mensen met LMD het eindstadium van totale blindheid bereiken. Op dit moment komen patiënten via hun huisarts bij de oogarts terecht. Meestal is dit als zij al symptomen hebben, en leefstijlinterventies minder effectief zullen zijn dan wanneer die eerder ingezet zouden zijn. Hoewel er een betrouwbare DNA-test beschikbaar is voor LMD om genetisch risico van de specifieke patiënt in kaart te brengen, zien de experts dat deze niet routinematig wordt ingezet. Als een DNA-test ingezet wordt, is dit meestal op verzoek van familieleden van een patiënt met LMD om hun eigen risico in kaart te brengen.

Voor preventie van LMD zijn zowel medische als leefstijlgerichte handelingsopties beschikbaar. De leefstijladviezen die voor preventie van LMD gelden, zijn: niet roken, voldoende bewegen en gezond eten met eventueel specifieke adviezen rondom (blad)groenten (bijvoorbeeld het eten van paprika's en boerenkool) en supplementinname. Er wordt geschat dat het opvolgen van deze adviezen ongeveer 50% effectief is, wat betekent dat bij 50.000 mensen totale blindheid voorkomen kan worden in Nederland. Een groot onderzoek in Amerika (Age-Related Eye Disease Study (AREDS)) heeft dit bewijs geleverd.¹⁸ Alhoewel deze leefstijlinterventies erg effectief lijken te zijn, is de effectiviteit afhankelijk van gedrag en de leeftijd waarop gestart wordt.

In de focusgroep werden twee onderzoeken genoemd die op dit moment opgestart worden in Nederland. Een onderzoek van het Radboud UMC richt zich op het in kaart brengen van de gang van zaken in de huidige zorg en of patiënten bij de oogarts geïnformeerd worden over mogelijke leefstijlinterventies. Hiervoor wordt een vragenlijst ontwikkeld. Daarnaast wordt een studie uitgevoerd door het Erasmus MC waarbij drie benaderingen met elkaar vergeleken worden (de AMD-Life studie):

1. Het uitvoeren van een DNA-test voor LMD en leefstijladvies met een coach.

¹⁷ Bron: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/gezichtsstoornissen/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-maculadegeneratie-huisartsenpraktijk-naar-leeftijd-en-geslacht>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

¹⁸ Bron: <https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

2. Het uitvoeren van een DNA-test voor LMD en leefstijladvies zonder een coach.
3. Care as usual; geen DNA-test en beperkt leefstijladvies.

In deze studie wordt bekeken bij welke benadering de leefstijladviezen het meest effectief opgevolgd worden door de proefpersonen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van biomarkers in het bloed om te bestuderen of mensen gezonder zijn gaan leven. Wachten op het eindpunt van LMD duurt namelijk te lang.

In de focusgroep werd besproken dat het uitvoeren van een gecombineerd aanbod - voorspellende DNA-test in combinatie met leefstijladvies – op kleine schaal gestart zou kunnen worden binnen hoog risicogroepen. Deze hoog risicogroepen zouden opgespoord kunnen worden via familieonderzoek of eventueel via de opticiens. Met behulp van speciale apparatuur kunnen opticiens de binnenkant van het oog zien en beginstadia van LMD goed bekijken. Deze meting wordt regelmatig uitgevoerd bij mensen vanaf 40 jaar die hun ogen laten meten. De experts gaven aan dat het voor de risicogroepen belangrijk is om te weten wat de handelingsopties na een testresultaat zijn en hoe effectief deze interventies zijn. Hoe een dergelijk aanbod uitgerold kan worden, zou eerst in een pilot moeten worden onderzocht door onderzoekers in samenwerking met beleidsorganen en andere stakeholders. (Onderzoekers en Beleidsorganen)

In de tussentijd kan verder worden onderzocht hoe de effectiviteit van de leefstijlinterventie gecombineerd met het aanbieden van DNA-testen kan worden vergroot. De experts benoemden dat als iemand een verhoogd risico heeft, het beste vanaf 40 jaar gestart kan worden met de leefstijlinterventie. Dit is de leeftijd waarop de eerste tekenen van LMD zichtbaar zijn en leefstijlverandering nog effect heeft. Op welke manier de doelgroep het beste bereikt kan worden, zou nog moeten worden bepaald, gaven de experts aan. Om voor zoveel mogelijk mensen persoonlijke preventie na te streven, zou de eerdergenoemde route via de opticiens mogelijk zijn, maar bijvoorbeeld ook via de huisarts.

Een belangrijke uitdaging die volgens geraadpleegde experts het uitvoeren van een aanbod met DNA-testen en leefstijlinterventies belemmert, is de beperkte kennis in de bevolking over LMD en de rol van genetica en leefstijl in het ontstaan of voorkomen ervan. De experts benoemden tijdens de focusgroep dat hier onder andere voor de overheid een rol zou kunnen liggen om de bevolking in te lichten over het bestaan van LMD en de impact van leefstijl op deze aandoening in samenwerking met patiëntenverenigingen. (Burgers en Beleidsorganen)

Polygene risicoscores voor leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Naast het inzetten van DNA-testen om risico gebaseerd op familiegeschiedenis op te sporen, is recent een PRS ontwikkeld die het risico op LMD op betrouwbare wijze kan voorspellen in de algemene bevolking. Op dit moment wordt de PRS ingezet in wetenschappelijk onderzoek, maar waar mogelijk wel zoveel mogelijk binnen het kader van routinematige zorg. De uitvoering ervan valt echter buiten de vergoeding van de zorgverzekeraars benoemden de experts, en moet

dus uit het ziekenhuisbudget betaald worden. Deze voorspellende PRS zou breed kunnen worden ingezet om het risico op LMD te voorspellen. De overheid zou het (deels) vergoeden van deze tests kunnen verkennen gaven de experts aan. (Beleidsorganen)

Hart- en vaatziekten (HVZ) en Familiaire Hypercholesterolemie (FH)

FH is een monogene subvorm van HVZ die zorgt voor een familierisico op verhoogd cholesterol en daardoor atherosclerose (aderverkalking). Er wordt geschat dat het bij ongeveer 70.000 mensen in Nederland voorkomt (1 : 250).¹⁹ Voor FH zijn er zowel effectieve leefstijl- als medische handelingsopties beschikbaar, waaronder niet roken, voldoende beweging en gezond eten en meer specifiek vermijden van verzadigde vetten. Medische interventies omvatten vooral gebruik van lage dosis cholesterolverlagers, idealiter vanaf kinderleeftijd. FH kan gemakkelijk worden gedetecteerd met een genetische test. Als er vroeg gestart wordt, zijn de gevolgen van FH grotendeels te voorkomen. Als FH pas op latere leeftijd herkend wordt, kan het risico hooguit met 40% verlaagd worden. In diverse onderzoeken is aangetoond dat het risico op hart- en vaatziekten (hartinfarct, beroerte) sterk verhoogd is bij patiënten met FH, in vergelijking met de algemene bevolking (variërend van 2 tot 25 keer hoger risico).

Er was een bevolkingsonderzoek voor FH, waarbij familieleden van patiënten actief geïnformeerd werden (StOEH²⁰).²¹ De patiënt die als eerste gevonden werd, werd de 'indexpatiënt' genoemd. In de focusgroep werd aangegeven dat de financiering van de StOEH is stopgezet. Ongeveer 28.000 FH-patiënten zijn opgespoord via huisartsen of StOEH, tegenover een geschatte risicopopulatie van 70.000.⁴ In 2013 is het opsporen van patiënten overgedragen aan het veld (LEEFH²²). Experts gaven aan dat in de huidige praktijk te zien is, dat de effectiviteit van het informeren en testen van familieleden met 90% afgenomen is sinds de StOEH opgeheven is. Op dit moment worden er 300-350 indexpatiënten voor FH opgespoord per jaar. Van deze indexpatiënten wordt een groot aantal familieleden nu niet getest.

Om gezondheidswinst te bevorderen, werd in de focusgroep besproken dat hoog risicogroepen voor FH idealiter vroeg zouden moeten worden opgespoord (leeftijd 6-9 jaar), zodat preventieve leefstijlinterventies vroeg ingezet kunnen worden. Experts gaven tijdens de focusgroep als suggestie dat hiervoor een bevolkingsonderzoek georganiseerd zou kunnen worden via bijvoorbeeld Jeugdgezondheidszorg (JGZ), waarbij persoonlijke preventie ingezet wordt op basis van iemands DNA-profiel. Dit vereist echter nog veel (beleids)onderzoek. De exacte indeling van een bevolkingsonderzoek via de JGZ zou uitgedacht moeten worden, alsmede de kosteneffectiviteit, het draagvlak, en vervolgproces. Er zou bijvoorbeeld naast de DNA-test ook een korte vragenlijst afgenomen kunnen worden, om de voorspellende waarde voor FH nog hoger te maken door een inschatting te geven van omgevings- en

¹⁹ Bron: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/cholesterol/cijfers-context/oorzaken-en-gevolgen#node-genetische-factoren-en-familiaire-hypercholesterolemie>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

²⁰ Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie

²¹ Eindrapportage bevolkingsonderzoek FH: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2014-0152.pdf>

²² Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en vaatziekten

leefstijlfactoren. Een voorbeeld hiervan is uitgevoerd in Engeland en Slovenië.²³ De verwachting van de experts is dat er ongeveer 200 kinderen getest zouden moeten worden om 1 FH-patiënt op te sporen. (Onderzoekers en Beleidsorganen)

Een andere optie die in de focusgroep werd benoemd, is om risicogroepen op te sporen via centrale laboratoria in Nederland, die voor alle binnenkomende bloedmonsters het cholesterolgehalte (*low density lipid, LDL*) zouden kunnen meten. Bij een hoog LDL-gehalte zou een DNA-test voor FH kunnen worden uitgevoerd, vervolgens zou via een gevonden indexpatiënt familieleden geïnformeerd en getest kunnen worden. Echter spoor je dan in eerste instantie mensen op die, wellicht jarenlang, al een verhoogd cholesterol hebben en zouden interventies dus wellicht minder effectief zijn dan bij vroegere opsporing. Voor deze aanpak zou er op gebied van beleid verder in kaart kunnen worden gebracht wat onder andere de voor- en nadelen zijn en hoe kosteneffectiviteit het beste bereikt kan worden. (Onderzoekers en Beleidsorganen)

Polygene risicoscores voor hart- en vaatziekten

Om het risico op hart- en vaatziekten in het algemeen te bepalen, worden op dit moment de kansen van PRS onderzocht door het onderzoeksveld gaven de experts aan. Het onderzoek naar PRS voor hart- en vaatziekten richt zich niet alleen op een algoritme met genetische factoren, maar ook op andere risicofactoren, waaronder overgewicht, hoog cholesterol of hoge bloeddruk. Doordat een groot aantal veelvoorkomende risicofactoren voor hart- en vaatziekten kunnen worden getest met een dergelijke PRS, zou het uitvoeren van dit type DNA-test voor een groter publiek relevant kunnen zijn. Echter, de ontwikkelde PRS voor hart- en vaatziekten zijn beperkt betrouwbaar en voorspellend en de experts benoemden dat ze nog verder onderzocht moeten worden. Er bestaat ook nog geen consensus in het veld over de manier waarop een PRS kan worden aangeboden. Er wordt op dit moment vooral discussie gevoerd over wat voorwaarden zijn voor het gebruik van PRS (welke risicogroep ga je volgen en welke niet) en welke consequenties PRS heeft voor de uitkomsten op gezondheidsniveau. In de focusgroep werd besproken dat het verder ontwikkelen van de DNA-test en het aanbieden van PRS in een longitudinale studie onderzocht moeten worden en op basis hiervan zou een beslisboom ontwikkeld kunnen worden. Hiervoor lopen nu onder andere initiatieven bij de UK Biobank. Daarnaast moeten uitkomstmaten worden bepaald die helpen de effectiviteit vast te stellen in samenspraak tussen onderzoekers, zorgprofessionals en patiënten. (Onderzoekers, Zorgprofessionals, Burgers en Beleidsorganen)

Ziekte van Alzheimer

Experts benoemden dat op dit moment het effect van leefstijlinterventies om het risico op de ziekte van Alzheimer te verlagen slechts indirect aangetoond is. Er zijn bijvoorbeeld onderzoeken uitgevoerd naar effecten op het gebied van cognitie of specifieke biomarkers. Het is lastig om het effect van een interventie op de ziekte van Alzheimer direct te bewijzen aangezien het ontwikkelen van de

²³ Bron: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361156/>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

ziekte een erg lang tijdsbestek betreft. Hiervoor zijn langdurige onderzoeken nodig. De vraag heerste bij de experts in de focusgroep of er eerst moet worden gewacht op onomstotelijk bewijs over de effectiviteit van de inzet van leefstijlinterventies naar aanleiding van een DNA-test. De leefstijladviezen die voor de ziekte van Alzheimer gelden komen namelijk veelal overeen met adviezen voor andere aandoeningen, bijvoorbeeld voldoende beweging en gezond eten.

De experts gaven aan dat veel van de leefstijladviezen makkelijk ingebed zouden kunnen worden in bestaande programma's voor bijvoorbeeld hart- en vaatziekten. Over het algemeen geldt 'Wat goed is voor je hart, is goed voor je hersenen'. Daarnaast benoemden de experts dat het framen van de boodschap een belangrijke nuance kan brengen. Als het geframed wordt als preventie voor Alzheimer, beschouwen mensen het namelijk als ver van hun bed; de leefstijlinterventies zouden namelijk van ongeveer 40 jaar gestart moeten worden terwijl Alzheimer pas op veel latere leeftijd start. De focus van leefstijlinterventies zou meer gelegd kunnen worden op het gezond houden van het brein, omdat dit mensen op de korte termijn aanspreekt. De leefstijladviezen hiervoor zouden dan grotendeels overeenkomen met het voorkomen van de ziekte van Alzheimer.

Wanneer ervoor wordt gekozen ontwikkelingen rondom genetische risicostratificatie te stimuleren, gaven experts aan dat er gebruik gemaakt zou kunnen worden van reeds lopende onderzoeken die materiaal verzamelen van deelnemers. Op dit moment wordt er bijvoorbeeld in Nederland een trial opgestart vanuit verschillende organisaties, waaronder de Radboud Universiteit Nijmegen en Universiteit Maastricht, over leefstijlinterventies en cognitieve veroudering bij mensen zonder dementie. Het onderzoeksprogramma, genaamd MOCIA, is deel van het Crossover-programma van de Nederlandse Wetenschapsorganisatie en bestaat uit samenwerking tussen verschillende universiteiten, medische centra en private partijen. Op dit moment worden DNA-testen niet meegenomen in deze trial, maar omdat de inclusie in 2021 start, zou dit nog een mogelijk efficiënte manier zijn om deze informatie te verzamelen in plaats van het opstarten van een nieuw onderzoek.

Recent is er een landelijk project ABOARD (A personalized medicine approach for Alzheimer's disease) gestart, met als doel om voorbereidingen te treffen voor het voorkomen van de ziekte van Alzheimer.²⁴ Binnen dit project wordt gefocust op verbeterde diagnostiek, ontwikkelen van risicoprofielen op maat en focus op preventie door het vergroten van bewustzijn rondom dementie en hersengezondheid. Binnen dit project zou aandacht besteed kunnen worden aan het onderzoek en ontwikkeling van voorspellende DNA-testen.

Volgens de experts zou in de huidige fase de meest voor de hand liggende toepassing van een risico-voorspellende DNA-test in combinatie met leefstijlinterventie op eigen initiatief zijn en geen actief aanbod.

²⁴ Bron: <https://www.zonmw.nl/nl/actueel/nieuws/detail/item/samen-alzheimer-stoppen-voor-het-start/>, voor het laatst geraadpleegd op 09-09-2021

Argumenten voor toepassing in deze context zijn vooral dat het uitvoeren van een DNA-test in combinatie met leefstijlinterventie nog onvoldoende bewezen voordelen zou hebben voor Alzheimer. In de ziekenhuizen komen mensen langs die zich zorgen maken over hun ziekterisico voor dementie. Voor deze groep kan een dergelijke combinatie meer informatie en handvatten voor leefstijlinterventie geven.

Polygene risicoscores en de ziekte van Alzheimer

Recentelijk zijn er PRS ontwikkeld die het ziekterisico van Alzheimer verder kunnen bepalen. Deze PRS kunnen op dit moment nog niet ingezet worden voor risicostratificatie en het identificeren van hoog risicogroepen, omdat ze nog verder uitgewerkt moeten worden en omdat er geen effectieve handelingsopties na de DNA-test zijn. De experts gaven aan dat het veld voor Alzheimer ook relatief minder noodzaak ziet om op risicostratificatie aan de hand van genetische testen in te zetten, vooral omdat leefstijlinterventies voor preventie en behandeling nog ontbreken. Daarbij komt dat voor stratificatie ook andere indicatoren kunnen worden gebruikt. Er zal dus afgewogen moeten worden wat de toegevoegde waarde van een PRS is bij het identificeren van een hoog risico op Alzheimer, een DNA test of andere gezondheidsindicatoren.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag